UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 - N° 282

L'Exploration de l'Activité Histiocytaire

PAR

L'OR COLLOÏDAL RADIO-ACTIF

(Étude expérimentale chez le Rat)

Travail du Laboratoire d'Anatomie Générale et d'Histologie
et du Service des Radio-Isotopes de la Fondation Bergonié
Centre Régional de Lutte contre le Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 Décembre 1953

par

Étienne BROSSARD

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine du Travail
né à PARIS (XIVe) le 31 Octobre 1925

Examinateurs de la Thèse	MAYER, Professeur	Président
	REBOUL, Professeur	Juges
	LACHAPÈLE, Agrégé	Juges
	PAUTRIZEL, Maître de Conférences Agrégé	Juges

BORDEAUX

IMPRIMERIE G. TARIS
17, Rue des Bahutiers

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 - N° **282**

L'Exploration de l'Activité Histiocytaire

PAR

L'OR COLLOÏDAL RADIO-ACTIF

(Étude expérimentale chez le Rat)

Travail du Laboratoire d'Anatomie Générale et d'Histologie
et du Service des Radio-Isotopes de la Fondation Bergonié
Centre Régional de Lutte contre le Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le **Mercredi 9 Décembre 1953**

par

Étienne BROSSARD

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine du Travail

né à PARIS (XIVe) le 31 Octobre 1925

Examinateurs de la Thèse	**MAYER**, Professeur	**Président**
	REBOUL, Professeur	**Juges**
	LACHAPÈLE, Agrégé	
	PAUTRIZEL, Maître de Conférences Agrégé	

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX. BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathol. et micros. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.
Médecine légale et méd. du travail.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'élec. médic.	REBOUL.
Chimie	MESARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des malad. des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses.	AUBERTIN.
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Physique méd. et pharmaceutique	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal exotiques	BONNIN.
Clin, malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	N....
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3 Section)	CAZAUX.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LÉVY. LAVIGNOLLE MORETTI.
Chirurgie générale	LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS.

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE. FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et méd. au travail.	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT.
Urologie	LANGE.

AGREGE LIBRE :

M. MAHON *(Obstétrique).*

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER. PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.
Anatomie	CABANIÉ.

Embryogénèse	STOLL
Cryptogamie	LAUBIE.
Obstétricie sociale	MAHON.
Organographie et physiol. végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES ET AU PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET
Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON
Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A Monsieur le Professeur DUBREUIL
Professeur honoraire d'Anatomie Générale et d'Histologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction Publique

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A TOUS NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Professeur P. BLANQUET
Professeur de Physique Pharmaceutique
Docteur ès-Sciences

A Monsieur le Docteur STOLL
Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé
Docteur ès-Sciences

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBOUL
Professeur d'Electro-Radiologie et
de Clinique d'Electricité Médicale
Docteur es-Sciences
Membre de l'Université d'Harward
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR LACHAPÈLE
Electro-radiologiste des Hôpitaux
Directeur du Centre Anti-cancéreux de Bordeaux
Membre de la Commission du Cancer
Conseil Permanent de l'Hygiène sociale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PAUTRIZEL
Maître de Conférences Agrégé
Docteur ès-Sciences
Directeur du Laboratoire Départemental de Sérologie
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Croix de Guerre
Officier d'Académie

A NOTRE PRESIDENT

Monsieur le Professeur G. MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Officier d'Académie

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Avec une inlassable compréhension et une patience de tous les instants, il a dirigé nos expériences et mis à notre disposition son enseignement et son Laboratoire.

Qu'il nous soit permis de lui apporter ce travail en gage de notre profond dévouement et qu'il veuille bien l'accepter comme faible remerciement de ce qu'il a fait pour nous.

INTRODUCTION

Les recherches initiales de Virchow (1869), Ranvier (1869), Metchnikoff (1892), Dubreuil (1906) et Maximoff (1909) ont permis d'identifier certaines cellules généralement caractérisées par l'existence de sécrétions rhagiocrines, douées de pouvoir phagocytaire et capables de capter les colorants vitaux.

C'est à Aschoff et Landau (1913) que revient le mérite d'avoir groupé et étudié ces éléments en une entité histophysiologique, le Système Réticulo Endothélial.

Les cellules composant ce Système, très diverses par leur morphologie, ont été groupées sous un même vocable, non par leur ressemblance structurale, mais par leurs propriétés physiologiques.

Les moyens d'étude mis en œuvre jusqu'à présent pour caractériser et étudier les fonctions du Système Réticulo Endothélial, font généralement appel à l'une d'elles, l'athrocytose, accumulation dans certaines cellules sous une forme granulaire de substances colloïdales très diverses, tels les colorants colloïdaux électro-négatifs et les colloïdes organo-métalliques. Les colorants vitaux utilisés à cet effet doivent être sous forme colloïdale et leur rayon particulaire joue un rôle important en conditionnant leur dispersion dans l'économie.

Or, l'utilisation soit des colorants vitaux, soit des méthodes en dérivant, ne permet pas une appréciation quantitative exacte du phénomène. Il serait cependant intéressant d'en chiffrer l'ampleur dans un organe donné. On rendrait ainsi compte de la valeur fonctionnelle des organes principaux du Système Réticulo Endothélial du point de vue quantitatif. Les méthodes histologiques classiques, pour-

tant riches de résultats, ne remplissent qu'imparfaitement le but recherché.

La découverte des radio-isotopes utilisés comme traceurs biologiques devait donner un nouvel essor à cette question grâce à l'utilisation de métaux colloïdaux radioactifs, susceptibles d'être athrocytés par le système histiocytaire, où le compteur de Geiger-Muller permet de les doser.

Il est ainsi facile de détecter avec précision l'activité des organes testés, d'établir leurs courbes de décroissance, indiquant leurs variations fonctionnelles dans le temps.

La question a déjà été abordée par divers auteurs qui ont utilisé des métaux colloïdaux, tels que l'argent colloïdal radio-actif (Gammil, Weelher, Carothers et Hahn. 1950) et le phosphate de chrome (Jones, Wrobel et Lyons. 1944). Ce dernier isotope a également été employé pour étudier son mode de distribution dans les organes de divers rongeurs (E. Gabrieli, 1951-1952). Cet auteur a étudié successivement le blocage du Système Réticulo-Endothélial, la disparition du colloïde du sang ainsi que l'action des antihistaminiques sur la physiologie du Système. Enfin, l'Au 198 colloïdal a été employé en 1951 par Barrow, Tullis et Chambers pour déceler l'action des rayons X et des antihistaminiques sur le Système Réticulo-Endothélial.

Personnellement, nous avons utilisé ce dernier isotope pour explorer l'activité histiocytaire du Système Réticulo Endothélial. Deux cents rats ont été expérimentés et nous avons pu étudier les réactions du Système histiocytaire normal vis-à-vis de l'or colloïdal radio-actif, son activation par l'Histamine, la Cortisone, la gravidité; sa mise au repos par les anti-histaminiques et l'hibernation.

Après un rappel historique, une description des diverses cellules histiocytaires, de leur répartition et de leur activité, nous exposerons les résultats de notre investigation.

CHAPITRE PREMIER

LE SYSTEME HISTIOCYTAIRE NORMAL

HISTORIQUE

En 1869, Virchow constate que les grains d'encre de Chine provenant d'un tatouage cutané sont fixés par les ganglions lymphatiques. Ce fait est confirmé par Cornil qui précise la localisation des grains dans les cellules réticulaires des ganglions.

En 1876, Kupffer étudie expérimentalement la captation du Bleu de Prusse par le foie, dans les cellules étoilées à protoplasma granuleux, bordant les capillaires sanguins.

Ranvier en 1891, trouve dans le tissu conjonctif et l'épiploon du batracien, des cellules rameuses à granulations cytoplasmiques, douées de pouvoir phagocytaire. Il les appelle clasmatocytes et en rapproche les cellules clasmacytiforme des mammifères.

En même temps que Ranvier, Metchnikoff en 1892 dans ses « Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation », distingue les microphages (polynucléaires) et les macrophages (mobiles ou fixes, constitués par les cellules endothéliales des sinus de la rate, des ganglions lymphatiques, des cellules conjonctives).

En 1906, Renaut et Dubreuil précisent que certaines cellules du tissu conjonctif ont une fonction rhagiocrine (sécrétion de granulations albuminoïdes au sein d'un liquide que colore le Rouge Neutre in vivo).

1904 marque une étape importante avec les travaux de Ribbert qui étudie la distribution du Carmin 1 thiné chez l'animal vivant : il retrouve le colorant dans les cellules de Kupffer du foie, les cellules endothéliales des sinus de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques.

dans les endothélia vasculaires des mêmes organes, dans la médulo-surrénale, dans certaines cellules du tissu conjonctif.

Ces résultats sont confirmés par EHRILCH et SHIGA, par BOUFFARD qui utilisent le Bleu Trypan et par GOLDMANN avec le Bleu Pyrrhol.

MAXIMOFF en 1909 décrit les Wanderzellen, analogues aux clasmatocytes de RANVIER. A la même époque, GOLDMANN fait le point de la question et montre que les polyblastes, les clasmatocytes et les cellules rhagiocrines sont les mêmes éléments.

En 1913, KIYONO emploie le terme d'histiocyte désignant « tout élément cellulaire fixant les colorants vitaux ».

A la suite de ces recherches isolées, ASCHOFF et LANDAU en 1913, groupent pour la première fois tous ces éléments sous la même rubrique de Système Réticulo Endothélial, comprenant les cellules réticulaires de la rate, des ganglions lymphatiques et les cellules réticulo endothéliales des capillaires hépatiques. En 1914, ASCHOFF élargit son Système en y adjoignant les histiocytes du tissu conjonctif et du sang.

Depuis lors, le S.R.E. subit de la part de différents auteurs quelques modifications : pour Von MOLLENDORF, il s'agit d'un appareil métabolique conjonctif; SIGMUND en 1923 parle de mésenchyme actif; MIDY en 1936 étudie le conjonctif histiocytaire; pour MERKLEN, le S.R.E. est une modalité fonctionnelle du tissu conjonctif.

Il semble que les tendances actuelles s'accordent en prenant point d'appui sur l'embryologie, l'origine commune des éléments du Système Réticulo Endothélial étant le mésenchyme. Pour MAXIMOFF, le mésenchyme se divise en deux lignées, l'une restant irréversible (lignée fibroblastique), l'autre donnant des éléments restant embryonnaires toute la vie, c'est le mésenchyme actif. Ce mésenchyme actif donnera des cellules migratrices, des histiocytes, des

hémocytoblastes, etc... En somme la cellule souche mésenchymateuse évoluera :

— Par son attitude fibrogène, vers la chromatogénèse et l'ostèogénèse.

— Par son attitude pexique, vers les cellules épithélioïdes et les cellules géantes.

— Par son attitude myogène, vers les fibres musculaires lisses.

— Par son attitude hématogène, vers les hémocytoblastes et les endothélium.

HISTOPHYSIOLOGIE DU SYSTÈME HISTIOCYTAIRE

1° Les cellules du Système histiocytaire.

a) *Les histiocytes :*

Ce sont des cellules de 30 à 50 μ de long, répondant au stade d'activité minimum. Elles sont mobilisables, peuvent se déplacer par pseudopodes. Ce sont des cellules allongées, munies de prolongements protoplasmiques. Elles contiennent peu d'enclaves figurées et sont essentiellement la forme de repos, la forme quiescente (Chevremont). Les histiocytes correspondent aux Resting Wandering cells de Maximoff.

b) *Les macrophages :*

Mesurant de 15 à 25 μ, ils correspondent au stade d'activité maximum. Ce sont des cellules libres, arrondies, munies d'une membrane ondulante très mince et transparente. Les macrophages sont d'une extrême mobilité; ils contiennent de nombreuses enclaves figurées, des vacuoles colorables par le Rouge neutre, des gouttelettes lipidiques et des débris phagocytés. Ils ressemblent aux grands mononucléaires du sang et sont assimilés aux Amiboing Wandering cells de Maximoff.

Pour Chevremont, les histiocytes et les macrophages sont de même nature, de même potentialité et ils ont les mêmes propriétés biologiques. On peut trouver entre eux

tous les intermédiaires et ils se changent facilement l'un en l'autre. Il existe cependant des différences structurales entre les cellules histiocytaires des différentes organisations. Les histiocyytes du tissu réticulé de la rate sont munis de prolongements protoplasmiques plus longs que ceux du tissu conjonctif lâche.

c) *Les histiocytes graisseux* (Chevremont).

Récemment cet auteur a décrit des histiocytes graisseux correspondant à des histiocytes particuliers d'où dérivent les cellules adipeuses. Ces histiocytes sont aplatis, sans prolongements, et chargés de nombreuses gouttelettes lipidiques colorées par le Rouge neutre. Ces gouttelettes font place peu à peu à de grosses gouttes et la cellule prend progressivement l'aspect d'une cellule adipeuse type.

On peut supposer (Chevremont) que les histiocytes graisseux dérivent des cellules mésenchymateuses ou conjonctives.

d) *Les cellules épithélioïdes.*

Les cellules histiocytaires peuvent prendre l'aspect de cellules aplaties, à contours faiblement sinueux, souvent groupées, formant les cellules épithélioïdes.

e) *Les cellules géantes.*

Ce sont des cellules volumineuses, contenant de 10 à 20 noyaux au centre du protoplasma.

f) *Les fibroblastes.*

Cellules conjonctives, elles possèdent un corps protoplasmique étoilé, dont les prolongements sont anastomosés en réseau. La moindre inflammation réveille les propriétés physiologiques de ces éléments et leur aptitude à la phagocytose.

g) *Les cellules clasmatocytiformes de Ranvier.*

Elles ont un cytoplasme abondant, riche en vacuoles et en grains de ségrégation, un noyau très fourni en chroma-

tine. Au cours d'une inflammation, ces cellules deviennent rondes et mobiles.

2° **Situation géographique de ces cellules.**

Les cellules histiocytaires sont réparties dans tout l'organisme et l'on ne peut pas parler de localisation mais plutôt de distribution.

Cette distribution se fait de la manière suivante :

— *Tissu conjonctif.*

On y trouve des fibroblastes ou histiocytes fixes, dont la plus petite inflammation exalte la propriété phagocytaire; des histiocytes mobiles, forme active de la cellule histiocytaire.

— *Foie.*

Ce sont essentiellement les cellules de KUPFFER, situées au niveau des capillaires sanguins. Ces cellules sont polygonales, à noyau arrondi et protoplama granuleux. Ce sont les plus actives de tout le Système Réticulo Endothélial.

— *Rate.*

On y trouve des cellules du type allongé, fusiforme, acidophiles, à noyau clair, dans le réticulum fibrillaire. On trouve également dans la rate, les cellules des endothélia des sinusoïdes de la pulpe rouge.

— *Poumons.*

La question a été longtemps posée de savoir si le tissu réticulo-endothélial se retrouvait au niveau du poumon. Il semble établi que le revêtement alvéolaire pulmonaire soit une partie du Système Réticulo-endothélial. Des arguments de POLICARD viennent à l'appui de cette conception. Citons l'aptitude phagocytaire énergique des petites cellules à poussière de cet endothélium. Un épithélium n'aurait pas cette faculté de phagocytose.

— *Peau.*

PAUTRIER et G. LEVY exposent que le réseau de BORREL et MASSON peut être considéré comme une expansion périphérique du S.R.E.

— *Système nerveux.*

La microglie, selon Gimenez de Asua et Rio de Hortega doit se rattacher également au système Histiocytaire.

— *Autres organes.*

Les cellules histiocytaires peuvent se retrouver dans le sang, avec les monocytes, dans la moëlle osseuse, avec les endothélia des sinusoïdes veineux et les cellules réticulaires, et dans les vaisseaux avec les cellules adventitielles.

Les cellules du Système Réticulo-endothélial, sont donc distribuées dans une variété très grande de territoires, comme s'il s'agissait d'un vaste syncitium envoyant ses expansions dans toutes les parties de l'organisme, y compris le sang circulant. Cette multiplicité des localisations du S.R.E. n'enlève rien à l'unité du système, laissant quelque autonomie aux zones réticulo-endothéliales de chaque territoire.

3° **L'activité physiologique des cellules histiocytaires.**

Les cellules du Système réticulo-endothélial n'ont pas été groupées d'après leurs caractères morphologiques, essentiellement différents de l'une à l'autre, mais par leurs propriétés physiologiques communes. Nous citerons les principales : fixation des colorants vitaux, phagocytose, athrocytose, pouvoir de transformation histiocytaire. Nous étudierons plus spécialement l'athrocytose, puisque c'est sur cette propriété que repose notre expérimentation, et qu'elle est d'autre part à la base de la colloïdo-pexie.

a) *La Phagocytose :*

Cette propriété des cellules histiocytaires met en jeu un phénomène d'amiboïsme, provoque la transformation physiologique des substances ingérées et l'élaboration de produits de digestion. La phagocytose est surtout l'apanage des macrophages. On peut également l'observer dans les histiocytes.

b) *L'Athrocytose :*

C'est « l'accumulation dans certaines cellules, sous une

forme apparente le plus souvent granulaire, de substances très diverses, tels les colorants colloïdo-acides et les colloïdes organo-métalliques » (Gérard et Cordier, 1933). Contrairement à la phagocytose, il n'y a pas de changements de structure ni de phase d'excrétion. L'athrocytose est surtout le fait des histiocytes.

Les substances utilisées pour mettre en évidence cette propriété sont :

Colorants	D	R en A°
Rouge de Tryphan ..	0,330	6,0
Vert Chlorantine 5BLL.	0,309	6,4
Bleu Trypan	0,299	6,6
Rouge Néolane R	0,276	7,2
Vert Rigane 3 BL	0,249	8,0
Rouge Chlorantine 5 B.	0,233	8,5
Bordeaux Rosenthrène..	0,214	9,2
Bordeaux Néolane R .	0,212	9,3
Vert Néolane B	0,202	9,8
Carminate d'ammoniaq.	0,189	10,2
Noir Diamine	0,146	13,5
Bleu Rigane G	0,135	14,6
Rouge Congo	0,128	15,2
Bleu Alcalin 3 B	0,122	16,3
Brillant Congo R	0,120	16,5
Sulfone Cyanine 5 R ..	0,090	22,0
Bleu Alcalin B	0,089	22,2
Bleu Alcalin R	0,050	40,0
Cyanine Brillante 6 B.	Plur.	57-90
Bleu Prusse soluble ..	0,017	115,0
Encre Ch. Pélikan 541.	Plur.	+ 1.000
Thorotrast	—	40
Saccharate de Fer ...	—	24,6

D = coefficient de diffusion
R = rayon particulaire.
Plur = Pluri dispersion.

Le rayon particulaire de ces colorants joue un rôle important en conditionnant leur répartition; c'est là le problème de l'athrocytose discriminante étudié par Smulders, qui montre que certaines cellules acceptent une substance et que d'autre la refusent. De même, un athrocyte peut

accepter une substance donnée et en refuser une autre.

Les éléments du Système réticulo-endothélial peuvent faire une discrimination entre les substances que l'on injecte par voie parentérale, en rapport avec la diffusibilité des colorants injectés.

Smulders classe ainsi les éléments discriminants du S. R.E. en trois types de cellules :

— Cellules du type F : Elle prennent les colorants de rayon inférieur à 30 A°. Ce sont des cellules allongées, rameuses, à noyau ovalaire, irrégulier, très chromatique.

— Cellules du type G : Elles prennent les colorants de rayon supérieur à 30 A°. Ce sont des cellules polymorphes, mobiles, macrophages à noyau rond, peu chromatique.

— Cellules de type M : Leur seule différence réside dans leur potentialité athrocytaire particulière.

Smulders montre que la localisation des divers athrocytes se fait de la façon suivante chez la grenouille : dans le foie, prédominance des cellules F et cellules G moins nombreuses; dans la rate, cellules G classiques et cellules F différentes (grandes cellules d'aspect macrophagique où le colorant est dispersé en grosses granulations irrégulières); la proportion dans les autres organes est variable.

Chez le mammifère normal, la répartition est la suivante :

— Dans le foie :

A la périphérie, les cellules athrocytent les colorants peu dispersés. Les cellules du centre nodulaire accumulent les colorants très dispersés.

— Dans l'épiploon :

Cellules du type G.

— Dans la rate :

Discrimination difficile à observer.

— Dans les ganglions lymphatiques :

Au niveau des sinus périphériques, les cellules du type

F forment les cellules endothéliales et les cellules du type G forment les cellules réticulaires. Au niveau du tissu lymphoïde, on trouve surtout des cellules du type G.

— Dans la moëlle .

Type F.

— Dans les surrénales :

Type F.

c) *Le pouvoir de transformation histiocytaire.*

Il a été étudié particulièrement par CHEVREMONT, et l'auteur indique que les cellules histiocytaires peuvent être formées à partir de cellules d'un tout autre type. Il a réussi à reproduire expérimentalement cette transformation histiocytaire à partir de souches de fibrocytes, grâce à la choline.

Pour CHEVREMONT, différents facteurs interviennent dans cette transformation, parmi lesquels la choline, responsable de ce phénomène. La formation des cellules géantes serait favorisée par la sous-oxygénation locale, particulièrement dans la tuberculose.

4° Le problème du blocage de l'activité histiocytaire.

Pour MIDY, le blocage du Système Réticulo-endothélial est une méthode consistant à saturer dans la mesure du possible toutes les cellules du S.R.E. de l'organisme à l'aide d'injections plus ou moins massives de colloïdes électro-négatifs.

Actuellement, on sait que le blocage n'est jamais complet, aussi bien sur le plan cellulaire que sur le plan de l'organisme. Une cellule peut très bien être incapable de prendre un colorant donné et en admettre un autre (Carmin lithiné et Encre de Chine). De plus, le Système réticulo-endothélial se renouvelle sans cesse et il est impossible de le saturer. Le blocage reste donc un phénomène local, partiel, transitoire. Il n'y a qu'une diminution de

l'activité du S.R.E., passagère et suivie de régénération avec parfois exacerbation du pouvoir colloïdopexique. (Hosimi - Herada).

Letterer note une régénérescence du pouvoir colloïdo pexique 6 heures après une injection de Cuivre colloïdal. Gérard parle d'une suractivité du S.R.E. à la suite d'un blocage local. Une partie des cellules histiocytaires se comporte comme un « parenchyme de luxe », et il y a un échappement permanent de certains histiocytes au blocage.

5° Les méthodes d'exploration des cellules histiocytaires.

A. — Fixation des colorants vitaux

La fixation des colorants vitaux par le Système Réticulo-endothélial est basée sur la propriété pexique caractéristique de ce système vis-à-vis de ces colorants. Il s'agit de phénomènes d'adsorption, de surface, de tension superficielle. Le rayon particulaire de ces colorants favorise leur plus ou moins grande dispersion. Les colorants vitaux peuvent être classés en :

Colorants basiques : Quinones imides du groupe des azines

a) *Thiazines :*

Bleu de Méthylène;
Bleu de Toluidine;
Azur de Méthyle I et II.

b) *Oxazones :*

Bleu de Méthyle 2 G;
Bleu de Nil;
Bleu de Crésyl Brillant;
Violet de Crésyl.

c) *Azines :*

Rouge Neutre;
Vert Janus.

d) *Triphénylméthane Rosanilides :*

Alizarine;

Bleu Trypan;
Bleu de Pyrrhol.
Colorants indicateurs

B. — Colorations basées sur les fonctions colloidopexiques

a) Substances inertes.

— Amidon (Graal).

La coloration bleu intense de l'amidon par l'action de l'iode permet l'étude du pouvoir phagocytaire du Système Réticulo-endothélial. L'amidon soluble n'a jamais pu être mis en évidence par la réaction iodo-iodurée même chez les rats sacrifiés de 5 à 10 mn. après l'injection de l'amidon soluble. L'examen des coupes du foie, de la rate et des poumons ne révèle après Lugol aucune trace d'amidon. Il y a un ferment transformant l'amidon en glucose. L'injection intra-péritonéale de 5 cc. d'amidon soluble ne donne plus au bout de 15mn. la réaction bleue, mais réduit la Liqueur de Fehling.

L'amidon insoluble se retrouve dans le foie, la rate et les poumons sous forme de grains arrondis de 2 à 3 μ de diamètre, se colorant bien en bleu foncé sous l'action de l'iode. Ces grains se trouvent dans le foie au bout de 5 mn. englobés par les cellules de Kupffer, et dans la rate, phagocytés par les macrophages des sinus de la pulpe rouge.

— Encre de Chine.

On peut utiliser l'Encre de Chine Pélikan 541 dont les grains ont un diamètre particulaire de 1.000 A°.

b) *Contrôle de l'élimination du Rouge Congo.*

On pratique une injection intra-veineuse d'une solution de Rouge Congo au 1/100 à la dose de 1 cc. par kg. de poids. Le premier prélèvement sanguin est effectué une minute après la fin de l'injection et le second une heure après. On centrifuge 20 mn. les 2 échantillons et on vérifie au spectroscope s'il n'y a pas d'hémolyse. On com-

pare les deux plasmas au colorimètre. L'indice Rouge Congo est égal au rapport :

$$\frac{\text{Valeur plasmatique du second échantillon}}{\text{Valeur plasmatique du premier}}$$

Dans les cas normaux, ce rapport est égal à 70 %. Si le Système Réticulo-endothélial fixe insuffisamment le Rouge Congo, ce rapport augmente et si la fixation est trop forte, il diminue. La quantité fixée est proportionnelle à la quantité injectée.

C. — Les colloides marqués :

La faiblesse des méthodes utilisant les colorants électro-négatifs, les métaux colloïdaux, les substances organo-métalliques, ou les méthodes en dérivant, tient au fait que l'on ne peut avoir qu'une vue qualitative de l'exploration du Système Réticulo-endothélial. On peut dire seulement que dans tel ou tel organe on trouve telle ou telle cellule prenant un colorant donné. Il est pratiquement impossible d'en chiffrer la quantité et d'apprécier d'une façon précise l'ampleur du phénomène dans un organe donné.

Les radio-isotopes utilisés comme traçeurs biologiques permettent cette étude quantitative. Grâce au Compteur de Geiger-Muller, on peut retrouver ces isotopes partout et les doser, ce qui permet une étude comparative chiffrée des différents organes.

Les colloïdes marqués employés jusqu'à présent ont été l'Ag colloïdal radio-actif, le phosphate de Chrome marqué sur P et l'or.

Nous avons utilisé ce dernier isotope dans nos expériences. L'Au 198 nous a été livré sous forme colloïdale par la Pile d'Harwell. Notre choix a été dicté par les considérations suivantes : son obtention est très facile, il a une grande section de capture et l'on obtient une activité spécifique appréciable en peu de temps. Le colloïde que l'on peut former est stable, les micelles sont aptes à se ré-

partir dans le S.R.E. car leur taille, sensiblement constante, est comprise entre 50 et 100 A°. La période de 65 heures est suffisamment longue pour permettre l'expérimentation. Le rayonnement complexe de l'Au 198 comprend des rayons β de 0,97 Mev. et des rayons γ de 0,41 Mev.

Ce rayonnement est facile à détecter et l'on peut employer de faibles doses qui n'interviennent pas dans le métabolisme, soit par leur toxicité propre, soit par leurs effets de rayonnement.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DU SYSTÈME HISTIOCYTAIRE

Parmi les rares auteurs ayant étudié systématiquement les réactions du S.R.E. vis-à-vis des colloïdes radio-actifs, nous relevons une série de recherches de E.R. Gabrieli entreprises en 1951 et 1952. Les résultats apportés par cet auteur sont concluants, et viennent confirmer la valeur de l'exploration du S.R.E. par les radio-isotopes.

Gabrieli a constaté que le Phosphate de Chrome marqué sur P et administré à divers rongeurs, se distribue au foie, à la rate et aux poumons, d'une manière élective; il a étudié le problème du blocage, en concluant à la régénération rapide et continuelle du S.R.E.; enfin, il a entrepris l'étude de l'action des anti-histaminiques de synthèse et établi des courbes traduisant la rapidité de disparition des colloïdes marqués dans le sang.

A. — **Technique de l'expérimentation.**

Dans ce chapitre consacré à l'étude du Système Réticulo-Endothélial de l'animal témoin, nous exposerons la technique employée pour notre expérimentation. Cette technique une fois mise au point a été répétée pour chaque série d'animaux traités, de façon à pouvoir faire des comparaisons entre les différents résultats obtenus à la suite de la mise en jeu de divers facteurs.

Un certain nombre de rats, mâles ou femelles, ont été répartis pour chaque série d'expérience. Ces rats ont été pesés et l'or colloïdal radio actif leur a été administré par voie intra-cardiaque. Chaque animal a reçu 1 cc. d'Au 198 soit 1 millicurie (mC) par cc., selon la technique suivante :

Le rat anesthésié, est placé sur le dos, les pattes écartées par un aide. Le repère du point d'injection se situe à un centimètre au-dessus et à gauche de l'appendice xyphoïde. La thoracentèse est aisément effectuée, le ventricule gauche étant immédiatement situé sous ce point de repère. La bonne mise en place de l'aiguille est contrôlée grâce au reflux sanguin pulsatile dans la seringue. L'injection est alors poussée très lentement, l'aiguille retirée rapidement et l'animal replacé dans sa cage. Quelques minutes suffisent pour que le rat se réveille et il ne présente aucun trouble, son comportement est normal. L'opération pour chaque rat dure moins de 3 minutes, anesthésie comprise.

Les rats ont été injectés par séries et les heures d'injections notées. Les animaux sont ensuite sacrifiés à intervalles régulières, des fragments d'organes prélevés et rangés par série et par animal dans des coupelles numérotées. La coupelle et son contenu sont pesés à la balance automatique et placés dans le Compteur de Geiger-Muller, aux fins d'en mesurer la radio-activité. Celle-ci est mesurée en nombre de coups par 60 centièmes de minute enregistrés par une échelle de comptage couplée au compteur.

Ce nombre de coups par 60/100 èmes de minute (ou C. P.M.) est rapporté au milligramme d'organe frais, une fois le poids de la coupelle et le mouvement propre du compteur déduits.

Nos courbes traduisent les résultats numériques et rendent compte des variations de la radio activité des orga-

nes dans le temps. Elles ont été établies de deux manières:

— *Courbes des variations de la radio activité en valeur absolue.*

Les coordonnées portent d'une part les C.P.M. par mmgr. d'organe frais et d'autre part les temps en heure après l'injection de colloïde.

— *Courbes des variations de la radio activité relative des organes entre eux.*

Pour permettre l'établissement de courbes montrant les variations de la radio activité de tel organe par rapport à tel autre, nous avons établis une base 100 de pourcentage en totalisant dans chaque série la valeur des C. P.M. par mmgr. de chaque organe; dans un second temps nous avons calculés le chiffre total des C.P.M. par mmgr. de la série. Ce chiffre nous a donné la base 100 du calcul du pourcentage d'absorption d'un organe donné. Il suffit d'opérer la division des totaux trouvés pour chaque organe par le chiffre total de C.P.M. de la série et de multiplier le nombre trouvé par 100 pour obtenir un pourcentage d'absorption.

Il était pratiquement impossible de se baser sur la quantité de substance injectée et du nombre de ses C.P.M. pour obtenir un pourcentage par rapport à cette activité, l'or se fixant plus ou moins dans tout l'organisme. Il nous a semblé plus logique de mettre en évidence la capacité d'absorption des organes du Système Réticulo Endothélial par rapport aux organes témoins testés. Les activités obtenues par injection de la substance radio active par voie intra cardiaque sont telles qu'il nous a semblé inutile d'appliquer les corrections de désintégration, celle-ci ne jouant que sur quelques heures.

B. — **Le Rat témoin.**

Nous avons employé pour cette expérimentation du S. R.E. de l'animal normal, 60 rats Wistar mâles ou femelles

répartis en deux groupes de 30, eux-mêmes divisés en 5 séries de 6 rats. Les poids en grammes des animaux étaient de :

	1re série	2e série	3e série	4e série	5e série
1er Groupe	220	220	200	160	250
	260	215	200	220	230
	275	245	210	210	220
	230	215	245	270	210
	260	240	265	230	270
	245	200	250	200	170
2e Groupe	190	210	190	240	200
	210	190	240	190	240
	170	190	210	190	230
	180	200	190	190	290
	210	200	190	170	190
	250	210	180	190	200

Soit un poids moyen de 225 grs.

L'opération ayant durée 1 jour et demi, les rats ont reçu le premier jour 1 cc = 1 mC d'Au 198, soit, mesuré au compteur de Geiger, une activité de 120.000 rayons γ par 60/100ème de minute; le second jour, ils ont reçu 2 cc de substance soit 1 mC = 116.000 rayons γ par 60/100ème de minute.

Pour permettre une étude des variations quantitatives de l'absorption de l'isotope traçeur dans les différents organes types du S.R.E., les injections ont été pratiquées de façon à permettre le prélèvement des organes à différent intervalles dans le temps soit :

1er groupe	1re serie	2e série	3e série	4e série	5e série
Injecté à ..	14 h. 30	14 h. 55	15 h. 15	9 h.	18 h. 30
Sacrifié à ..	15 h. 30	17 h. 00	19 h. 00	18 h. 15	11 h. 30
2e groupe					
Injecté à ...	9 h. 30	9 h. 40	10 h. 00	10 h. 15	10 h. 30
Sacrifié à ...	11 h. 30	14 h. 30	16 h. 30	19 h. 30	18 h. 30

Nous avons prélevé comme organes types du S.R.E. des

fragments de foie, de rate et de poumon. Pous permettre une étude comparative et permettre l'établissement d'un pourcentage d'absorption, nous avons également prélevé des fragments témoins, de muscle, intestin grêle et rein.

Les rats ont été sacrifiés 1 h., 2 h., 3 h., 4 h. 15, 5 h., 6 h. 30, 8 h. 15, 9 h. 30, 14 et 17 heures après l'injection du colloïde. Les résultats numériques sont les suivants :

(Dans tous nos tableaux numériques le chiffre placé après le nom de l'organe considéré, représente le numéro de l'écran d'Al interposé entre l'organe et l'ampoule réceptive du compteur. L'écran 20 indique qu'il faut multiplier le chiffre des C.P.M. de l'échelle de comptage par 36, l'écran 13 par 27).

Organe prélevé 1re série :	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (20)	17.363	4,3120	850
Rate (13)	14.375	4,5142	418
Poumon (20)	7.400	4,3728	338
Rein	3.820	4,5058	4
Muscle	670	4,4825	0,7
Foie (20)	23.363	4.9530	620
Rate (13)	10.318	4,6168	270
Poumon (13)	2.757	3,7503	450
Rein	5.037	4,7430	4
Muscle	2.210	4,4902	2
Foie (20)	7.587	5,1253	177
Rate (13)	20.980	4,5270	601
Poumon (13)	8.630	3,8479	894
Rein	2.064	4,5511	2
Muscle	1.370	3,8210	5
Foie (20)	28.547	5,0368	708
Rate (13)	16.990	4,2410	701
Poumon (13)	5.950	3,7950	760
Rein	10.858	4.6276	10
Muscle	1.376	4,1172	3

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (20)	25.000	4,9324	668
Rate (13)	9.000	4.3712	275
Poumon (13)	5.030	4,4142	165
Rein	5.550	4,5021	6
Muscle	1.220	4,3037	1
Foie (20)	16.500	4,8043	488
Rate (13)	4.968	4,3450	177
Poumon (13)	7.614	4,6403	195
Rein	3.484	4,6578	3
Muscle	708	4,7281	0,6
2e série :			
Foie (20)	13.127	4,4858	508
Rate (13)	2.437	3,6722	176
Poumon (13)	455	3,9598	142
Rein	2.358	4,4073	2,8
Muscle	99	4,0945	0,1
Intestin grêle	1.218	4,0229	2,7
Foie (20)	10.539	4,5631	388
Rate (13)	6.720	4,1318	309
Poumon (13)	3.047	3,7833	417
Rein	3.043	4,5124	3,2
Muscle	338	3,8261	1,4
Intestin grêle	833	3,9749	2,1
Foie (20)	9.949	4,4150	410
Rate (13)	5.560	3,8942	487
Poumon (13)	8.160	3,9126	675
Rein	9.053	4,3909	11
Muscle	633	3,9842	11
Intestin grêle	2.448	3,7977	1,5
Foie (20)	8.417	4,2507	456
Rate (13)	11.267	3,0882	975
Poumon (13)	1.170	3,6359	644
Rein	2.713	4,1659	4
Muscle	904	3,8136	4
Intestin grêle	3.411	3,7729	18
Foie (20)	8.920	4,2783	464
Rate (13)	3.087	3,9431	227
Poumon (13)	645	3,6215	497
Rein	2.226	4,2374	2
Muscle	426	3.8826	1
Intestin grêle	895	3.9421	2

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (20)	4.840	4,1416	313
Rate (13)	3.030	3,8209	349
Poumon (13)	3.129	3,7856	424
Rein	2.011	4,4005	2
Muscle	1.728	3,7749	9
Intestin grêle	703	3.8972	2
3e série :			
Foie (20)	28.392	5,0455	700
Rate (13)	13.198	4,4010	437
Poumon (13)	1.935	3,7194	392
Rein	10.410	4,5166	11
Muscle	566	4,3517	0,7
Foie (20)	23.660	4,7064	460
Rate (13)	12.420	4,0527	719
Poumon (13)	5.970	3,8024	743
Rein	7.730	4,6812	7
Muscle	2.187	3,9763	5
Foie (20)	28.267	4,5718	1.033
Rate (13)	8.050	4,0684	451
Poumon (13)	1.417	3,6902	407
Rein	4.070	4,4399	4
Muscle	2.430	3,7829	12
Foie (20)	19.925	4,4356	845
Rate (13)	5.235	4,0182	327
Poumon (13)	2.290	4,4478	21
Rein	5.380	3,8819	7
Muscle	318	3,8798	1
Foie (20)	13.900	4,3068	600
Rate (13)	10.938	4,0487	639
Poumon (13)	2.214	3,8069	270
Rein	8.250	4,7879	7
Muscle	1.342	4,3621	1
Foie (20)	19.666	4,7974	584
Rate (13)	15.240	4,0567	871
Poumon (13)	965	3,8430	28
Rein	3.350	4,4671	4
Muscle	309	3,9869	1

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
4e série :			
Foie (20)	13.770	4,1780	828
Rate (13)	4.320	4,2935	164
Poumon (13)	1.221	3,8062	147
Rein	5.423	4,6859	29
Muscle	711	4,0757	1,4
Foie (20)	21.300	4,5845	767
Rate (13)	6.470	4,1608	225
Poumon (13)	3.700	3,8798	341
Rein	3.903	4,5585	4
Muscle	3.429	4,0233	8
Foie (20)	12.431	4,4270	476
Rate (13)	8.551	4,2628	339
Poumon (13)	3.712	3,6765	520
Rein	5.252	4,6903	4,7
Muscle	1.471	4,0907	2,8
Foie (13)	5.536	4,5032	133
Rate	7.871	4,2767	13
Poumon (13)	4.623	4,4854	13
Rein	1.520	4,7960	1,3
Muscle	470	4,9425	0,3
Poumon (20)	23.462	4.3535	1.098
Rate (13)	256	4,2249	8,4
Muscle	299	4,1564	0,4
Rein	3.577	4,7368	3
5e série :			
Foie (20)	6.509	4,2163	371
Rate (13)	6.963	4,5605	193
Poumon (13)	597	3,6714	189
Muscle	254	3,8632	0,9
Rein	1.364	4,4073	1,6
Intestin grêle	701	3,8372	2,7
Foie (20)	9.306	4,5570	340
Rate (13)	4.082	4,1872	183
Poumon (13)	970	3,7551	154
Rein	1.664	4,4102	2
Muscle	456	4,2440	0,6
Intestin grêle	453	3,9177	1,3

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (20)	9.699	4,4829	389
Rate (13)	8.217	3,9949	543
Poumon (13)	696	3,7012	163
Rein	3.215	4,4167	3
Muscle	704	4,0195	1,6
Intestin grêle	1.022	3,9911	2
Foie (20)	11.075	4,3824	553
Rate (13)	8.962	4,0212	500
Poumon (13)	413	3,6318	247
Rein	2.806	4,5263	2
Muscle	334	3,8471	1
Intestin grêle	737	3,8313	3
Foie (20)	328	4,5216	12
Rate (13)	262	3,9895	17
Poumon (13)	5.118	3,6691	1.600
Rein	551	4,3896	1
Muscle	2.131	4,0224	4
Intestin grêle	1.667	4,0930	3
Foie (20)	7.276	4,8559	972
Rate (13)	2.371	4,1739	125
Poumon (13)	4.387	3,6864	1.184
Rein	1.486	4,5984	1
Muscle	1.240	3,7781	5
Intestin grêle	332	3,9774	0,8
6e série : (écrans id. que la précédente)			
Foie	8.383	4,4417	348
Rate	3.009	3,9670	312
Poumon	447	3,7147	92
Rein	1.417	4,5757	1,4
Muscle	213	3,9616	0,5
Intestin grêle	315	3,8464	1
Foie	3.998	4,1774	243
Rate	3.810	3,9140	313
Poumon	1.468	3,7216	293
Rein	2,837	4,3053	3
Muscle	338	3,8486	1
Intestin grêle	535	3,9808	1

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie	3.802	4,3964	168
Rate	7.014	4,1041	365
Poumon	1.662	3,7912	153
Rein	1.835	4,5609	1
Muscle	290	3,7210	1
Intestin grêle	581	3,8665	2
Un rat mort dans la série			
Foie	7.401	4,1141	504
Rate	4.022	3,9955	265
Poumon	736	3,7145	155
Rein	1.839	4,3455	2
Muscle	5.762	4,1075	11
Intestin grêle	533	3,7366	3
7· Série			
Foie	6.465	4.1267	431
Rate	5.358	4,8431	115
Poumon	1.453	3.8485	149
Rein	2.114	4,4572	2
Muscle	312	3.8747	1
Intestin grêle	827	3.8950	2
Foie	12.468	4,8202	363
Rate	2.401	4.1068	124
Poumon	2.291	3.8779	212
Rein	1.994	4.5638	1
Muscle	347	4.0101	0,8
Intestin grêle	1.274	3,8437	4
Foie	2.868	4,5017	113
Rate	3.707	4.0572	212
Poumon	729	3.8001	91
Rein	1.397	4,5318	1
Muscle	622	3,8874	2
Intestin grêle	356	4,0145	0,8
Foie	5.117	4,3471	242
Rate	4.386	4.0145	276
Poumon	952	3.7301	172
Rein	1.181	4.3366	1
Muscle	571	3.9934	1
Intestin grêle	2.425	3.9561	6

Organe prélevé	C P.M. totaux	Poids	C P.M. par mmgr
Foie	8.879	4.9467	235
Rate	6.731	4.0720	373
Poumon	433	3.7508	71,3
Rein	457	4.4211	0,5
Muscle	566	3.9409	1
Intestin grêle	658	3.9105	0,8
8e série :			
Foie	7.350	4.6856	240
Rein	8.485	4.4419	264
Poumon	1.464	4.0584	85
Rein	6.520	4.7113	5
Muscle	1.015	3.8977	3
Intestin grêle	1.196	3.7548	6
Foie	1.705	4.8546	48
Rate	1.022	4.0794	55
Poumon	1.415	3.6761	2
Rein	2.070	4.4529	424
Muscle	442	4.0648	1
Intestin grêle	433	4.2790	0,9
Foie	4.204	3.8769	218
Rate	3.430	3.7605	319
Poumon	506	4.5327	77
Rein	2.401	3.8243	2
Muscle	260	3.8071	1
Intestin grêle	325	5.1747	1
Foie	7.889	4.1524	115
Rate	3.474	3.9613	165
Poumon	2.071	4.4565	147
Rein	1.558	3.9168	1
Muscle	892	3.9168	2
Intestin grêle	4.273	3.8367	3
Foie	15.597	4.8327	450
Rate	2.602	4.0634	147
Poumon	1.114	3.8623	109
Rein	3.084	4.4961	3
Muscle	304	3.6863	3
Intestin grêle	874	3.8501	3

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
9e série :			
Foie (20)	27.100	4.7740	788
Rate (13)	8.730	4.0921	461
Poumon (20)	10.860	4.0551	828
Rein	3.360	4.3863	4,1
Muscle	943	4.1541	1,6
Foie (20)	30.640	4,0531	805
Rate (13)	8.520	4.71,22	203
Poumon	21.510	3,9479	59
Rein	3.035	4,6323	2,8
Muscle	575	4,2007	0,8
Foie (20)	17.220	4,4585	709
Rate (13)	8.687	4,2067	374
Poumon (13)	2.384	3,8718	217
Rein	4.250	4,5024	4,5
Muscle	1.084	4,0454	2,3
Foie (20)	25.416	5,3802	509
Rate (13)	9.100	4,3287	427
Poumon (13)	3.206	3,7504	525
Rein	1.213	4.6431	1
Muscle	469	4,0532	0,9
10e série :			
Foie (20)	17.513	5,4261	342
Rate (13)	8.569	4,5384	241
Poumon (13)	1.419	4,0818	73
Rein	2.486	4,7703	2
Muscle	750	4,3044	0,6
Foie (20)	31.500	5,3829	631
Rate (13)	4.811	4,1403	231
Poumon (13)	600	3,9353	41
Rein	3.154	4,8003	2
Muscle	352	4,1208	0,5
Foie (20)	17.740	4,4947	703
Rate (13)	6.207	4,7363	145
Poumon (13)	498	3,7371	2
Rein	5.190	4,5303	89
Muscle	191	3,7314	0,8

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (20)	24.590	4,6990	796
Rate (13)	17.740	4.0987	935
Poumon (13)	1.226	3,8020	144
Rein	2.680	4,4385	3
Muscle	680	4,0780	1
Foie (20)	11.421	4,2224	646
Rate (13)	20.230	4,2757	792
Poumon (13)	2.183	3,9315	164
Rein	3.490	4,5518	3
Muscle	163	4,1354	0,1

Les calculs de pourcentage montrent que le foie, la rate et les poumons se partagent l'absorption de la manière suivante avec les organes témoins :

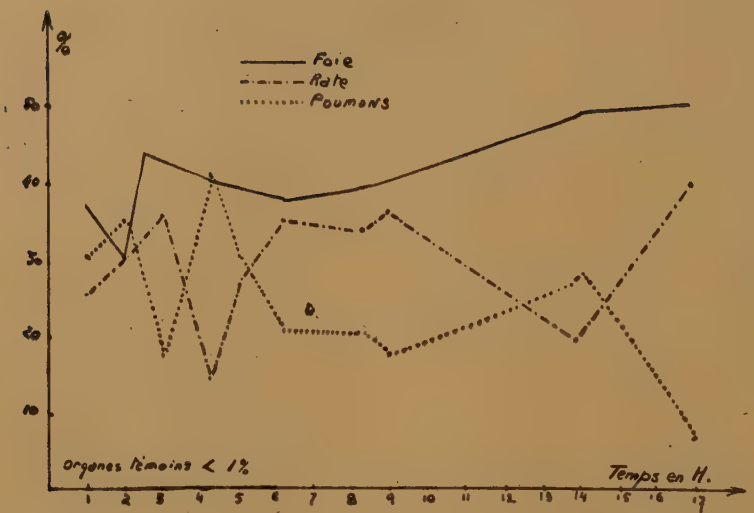
1er Groupe	1re serie	2e série	3e série	4e série	5e série
Foie	39 %	45,7 %	42,9 %	49,9 %	52 %
Rate	27 %	34,8 %	14,6 %	19,9 %	39,1 %
Poumon	31 %	18,8 %	41,3 %	28,9 %	7 %
Rein	0,2 %	0,4 %	0,8 %	1,4 %	1,6 %
Muscle	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,9 %	0,05 %
Intestin grêle					
2e Groupe					
Foie	32 %	41 %	40,2 %	42,6 %	43,1 %
Rate	31 %	26 %	36,8 %	34,8 %	37,7 %
Poumon	35 %	31 %	22,0 %	21,7 %	17,7 %
Rein	0,2 %	0,1 %	0,2 %	0,1 %	0,4 %
Muscle	0,3 %	0,2 %	0,4 %	0,1 %	0,4 %
Grêle	0,4 %	0,2 %	0,2 %	0,4 %	0,5 %

C. — **Interprétation des Résultats.**

1° *Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux.* (Pourcentages d'absorption).

— *Foie.*

La courbe permet de constater, comparativement aux courbes du poumon et de la rate, que le foie voit son



Courbes des variations de la radio-activité des organes entre eux.

pourcentage d'absorption baisser, dans les 2 heures qui suivent l'injection de l'or colloïdal, au bénéfice de la rate et des poumons. Tandis que le foie passe de 40 à 30 %, la rate passe de 28 à 32 % et les poumons de 30 à 35 % dans le même temps Dans les heures qui suivent, la courbe hépatique remonte et atteint 45 % pour se maintenir jusqu'en fin d'expérience à des valeurs de 45 à 50 %. Les courbes pulmonaire et splénique voient leur pourcentage baisser, avec entre elles des relations que nous étudierons plus loin. Il semble que le foie reste par rapport au poumon et à la rate l'organe majeur du Système Réticulo Endothélial, quant à son pouvoir d'athrocytose du colloïde injecté.

— *Rate et Poumon.*

Nous avons groupé ces deux organes sous la même rubrique, car leurs courbes montrent des antagonismes se répétant constamment, comme si ces deux organes se compensaient mutuellement,

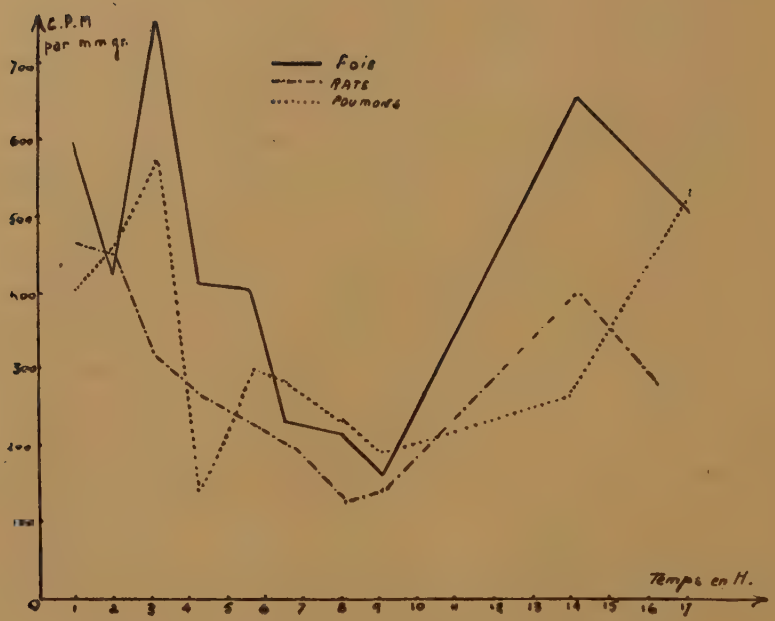
Les deux heures qui suivent l'injection de l'Au 198 font apparaître pour la rate et le poumon un pouvoir d'absorption sensiblement égal, leurs courbes allant de 30 à 35 % pour les poumons et de 25 à 35 % pour la rate. A la troisième heure, le poumon perd de sa puissance au bénéfice de la rate, les chiffres passant de 18 % pour l'un contre 34 % pour l'autre. Quatre heures et demie après l'injection, l'inverse se produit : la rate n'offre plus qu'une activité de 15 % par rapport au total de l'activité des organes et le poumon prend à son tour 40 % de cette activité.

La suite de l'expérience montre une baisse sensible de la valeur de l'athrocytose pulmonaire par rapport aux autres organes. La rate compense cette baisse en maintenant le taux de 30 à 35 % contre 20 % pour le poumon. La quatorzième heure fait apparaître une baisse du pouvoir splénique, le poumon présentant une nouvelle activité compensatrice. Tout en restant moins actifs que le foie, le poumon et la rate montrent sur leurs courbes une suite de hausses et de baisses de leurs pourcentages d'activité exactement inverses. Tandis qu'un organe semble se fatiguer, l'autre augmente son pouvoir d'athrocytose.

2° *Courbes des variations de la radio-activité des organes en valeur absolue.*

— *Foie.*

La courbe met en évidence une chute de l'athrocytose entre la seconde et la troisième heure; puis le maximum d'activité hépatique est atteint quatre heures après l'injection du colloïde. Il semble alors que l'on soit en présence d'un ralentissement de l'athrocytose, de la quatrième à la neuvième heure. Cette période de repos est suivie jusqu'à la fin de l'expérience d'une reprise de la colloïdopexie, le compteur de Geiger accusant une augmentation de 200 à 500 C.P.M./mmgr. Il semble donc que d'une part, le foie se situe dans la hiérarchie du S.R.E. comme orga-



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

ne principal, prenant à son compte 40 à 50 % de l'activite totale des organes testés; d'autre part l'athrocytose mesurée quantitativement fait apparaître une première diminution appréciable de la colloïdopexie neuf heures après l'injection, diminution suivie d'une flèche à 800 C. P.M.. à la quatrième heure, d'une seconde baisse à la neuvième heure et d'une dernière reprise de l'activité jusqu'en fin d'expérience. Il semble que l'on soit en présence d'une suite « d'ondes d'absorption » du colloïde, au cours desquelles le Système Réticulo Endothélial serait sujet à un blocage relatif transitoire suivi d'une reprise d'activité, ou bien de l'activation de territoires histiocytaires qui, primitivement, n'étaient pas capables d'exercer la phagocytose des colloïdes marqués.

— *Rate et Poumon.*

Les courbes splénique et pulmonaire font apparaître les

mêmes ondes d'absorption que le foie. Le maximum des C.P.M. se situe pour le poumon à la troisième heure (correspondant à l'activité maximum du foie), et le minimum d'activité pulmonaire se situe à la quatrième heure, alors que le foie se montre toujours actif.

Pour la rate, son maximum d'activité se situe de une à deux heures après l'injection, pour décroître jusqu'à la neuvième heure, point d'activité minimum suivi d'une nouvelle onde d'activité présentant son maximum quatorze heures après l'injection.

Ces courbes montrent une inversion quasi constante des C.P.M. de la rate et du poumon, les périodes d'activité de l'un correspondant sensiblement aux périodes de baisse d'activité de l'autre.

L'examen des trois courbes réunies permet de faire les constatations suivantes :

1° Le Système Réticulo endothélial athrocyte l'or colloïdal deux à trois heures après son injection dans l'organisme.

2° Cette athrocytose, chargeant les organes du S.R.E. en colloïde, est suivie d'un blocage relatif, se traduisant par une baisse générale de l'activité, dont le minimum se situe neuf heures après l'injection.

3° Le blocage n'est jamais complet, les courbes traduisant la radio-activité des organes du S.R.E. indiquent encore des activités de 100 à 200 C.P.M. à leurs points minima.

4° La reprise de l'activité se situe à la neuvième heure et se poursuit jusqu'à la quatorzième heure suivant l'injection.

5° Par rapport au foie et à la rate, l'activité du poumon semble être inverse. En effet, toute croissance d'activité du foie et de la rate est en général suivie d'une diminution d'activité pulmonaire. Ceci est particulière-

ment sensible 1 heure, 5 heures, 11 heures et 17 heures après l'injection d'or colloïdal.

Disparition du colloïde radio-actif du sang.

Elemer R. Gabrielli en 1951, a étudié cette question de la rapidité avec laquelle les colloïdes radio-actifs injectés par voie intra-veineuse disparaissent du sang.

Halpern en 1950, avait également recherché la rapidité de disparition de l'Encre de Chine du sang, mais pour Gabrieli, cette méthode a l'inconvénient de provoquer un blocage du système.

Gabrieli a employé le Phosphate de Chrome marqué sur P, l'Iodate d'Ag marqué sur Ag, et l'Au 198. Il constate que ces colloïdes radio-actifs disparaissent rapidement du sang, leur activité baissant en quelques minutes de 5 et 10.000 C.P.M. à 100 et 600 C.P.M.

Etude expérimentale :

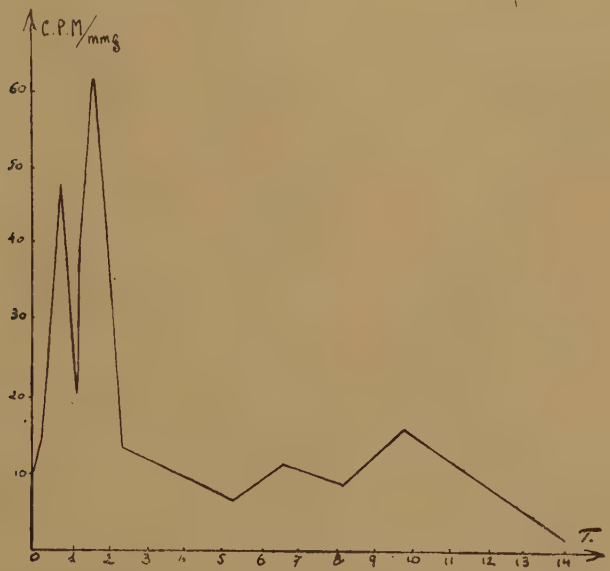
Notre expérimentation porte sur 12 rats Wistar dont le sang a été prélevé dans les séries des animaux témoins à différents intervalles de temps après l'injection de l'Au 198.

Le sang est prélevé par ponction cardiaque lors de la dissection des animaux, placé dans des coupelles numérotées, pesé et son activité — mesurée au Compteur de Geiger — ramenée au C.P.M/mmgr. de sang frais.

Le tableau ci-dessous donne les résultats obtenus.

C.P.M. mmgr.	Temps écoulé entre l'injection du colloïde et la prise de sang
10	2'
14	15'
48	40'
21	60'
39	1 h. 05
63	1 h. 20
14	2 h. 20
7	5 h. 15
12	6 h. 30
9	8 h. 10
16	9 h. 40
2	14 h. 00

La courbe a été établie en fonction des variations de la radio-activité et du temps écoulé entre l'injection du colloïde et de la prise de sang.



Courbe des variations de la radio-activité sanguine en valeur absolue

Interprétation des résultats.

Si l'on compare les courbes de la radio-activité des organes du S.R.E. chez les témoins et la courbe caractéristique du sang, on constate que, d'une façon générale, les maxima d'activité sanguins correspondent à des minima d'activité des organes testés.

Ainsi, nous notons trois heures après l'injection du colloïde un maximum d'activité pour le foie et les poumons, alors que le sang ne réagit que faiblement. Par la suite, les organes du S.R.E. varient dans leur activité, mais le sang ne donne plus que quelques C.P.M. mmg.

Nous pouvons donc conclure que la disparition du colloïde du sang est fonction de son athrocytose par les organes du S.R.E.

CHAPITRE II

ACTIVATION DE LA FONCTION HISTIOCYTAIRE DU S. R. E.

ETUDE EXPERIMENTALE

1. — Les facteurs d'activation du S. R. E.

A. — L'Histamine

Depuis 1940, les recherches de M. Jancso ont permis à cet auteur de conclure que l'histamine joue un rôle décisif dans les phénomènes de la phagocytose. Les expériences entreprises par Jancso ont montré que l'histamine est capable de transformer les cellules endothéliales au repos en phagocytes actifs. Le rôle de l'histamine est donc celui d'un activateur du S.R.E. Quelques faits illustrent cette assertion :

— Une solution d'histamine est étendue sur la peau d'un rat à qui l'on injecte de l'Encre de Chine par voie veineuse. La surface cutanée traitée est tachée de gris par l'encre de Chine.

— L'injection d'histamine à la souris, au rat et au cobaye change les endothélia des veinules des muscles striés en réticulo-endothélium. Pour Jancso les cellules du S.R.E. travaillent sous l'influence constante de l'histamine. Celle-ci serait libérée dans les tissus grâce à diverses influences physico-chimiques, qui font que le siège d'une lésion est immédiatement entouré d'une zone réticulo-endothéliale active.

L'injection d'anti-histaminiques de synthèse inhibe cette action.

— Pour Biozzi, l'histamine réveillerait le pouvoir granulopexique des petits vaisseaux superficiels. Les doses

d'histamine nécessaires sont de l'ordre de 6 à 10 γ. Cette action serait très fugace et au bout d'une heure elle aurait disparue.

— Pour SMULDERS, qui a également étudié l'action de l'histamine sur l'athrocytose, cet activateur a pour effet d'augmenter de 20 % le nombre des cellules de Kupffer actives.

Etude expérimentale :

Nous avons utilisé 15 rats Wistar mâles ou femelles dont les poids étaient respectivement de 180, 120, 190, 230, 200, 180, 125, 210, 190, 130, 150, 125, 260, 175, 225 grammes soit une moyenne de 180 gr.

Ces rats ont été répartis en 7 séries de 2 animaux et ont été traités de la manière suivantes :

Une première injection de 250 γ d'histamine a été effectuée 1/2 h. avant que l'Au 198 soit administré par voie intra-cardiaque à la dose de 1 cc = 1 mC. L'histamine a été ensuite injectée aux rats toutes les heures à raison de 250 γ par injection.

La première série a été sacrifiée une heure après l'injection d'Au, soit une heure et demi après la première dose d'histamine. Les séries suivantes ont été sacrifiées 2 h., 5 h., 6 h., 7 h. et 8 h. après l'injection du colloïde.

Des fragments d'organes (foie, rate, poumon, rein, muscle, intestin grêle) ont été prélevés lors de la dissection des animaux sacrifiés. Chaque fragment placé dans une coupelle numérotée, pesé et passé au Compteur de Geiger de façon à mesurer son activité, celle-ci ramenée au mmgr. d'organe frais. Les courbes ont été établies comme pour les témoins et les résultats sont les suivants :

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1re série :			
Foie (20)	15.088	4,1615	700
Rate (13)	9.866	4,1255	496
Poumon (13)	8.103	3,6268	5.469
Rein			68
Muscle			47
Intestin grêle			36
Foie (20)	16.929	4,0417	1.337
Rate (13)	7.732	3,8083	98
Poumon (13)	2.881	3.6117	3.111
Rein			12
Muscle			36
Intestin grêle			13
2e Série			
Foie (20)	22.702	3,9908	2.022
Rate (13)	8.188	3,7443	1.398
Poumon	48.970	3,6405	907
Rein			9
Muscle			17
Intestin grêle			9
Foie (20)	16.683	4,2630	850
Rate (13)	3.327	3,8997	255
Poumon	25.974	3,6238	702
Rein			6
Muscle			10
Intestin grêle			10
3e série :			
Foie (20)	12.947	3,9828	1.090
Rate (13)	3.102	3,9345	170
Poumon (13)	1.113	3,5994	2.070
Rein			10
Muscle			5
Intestin grêle			4
Foie (20)	4.738	4,6092	142
Rate (13)	2.191	3,8994	178
Poumon (13)	6.688	3,7438	1.030
Rein			4
Muscle			26
Intestin grêle			55

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C P.M. par mmgr
4e série :			
Foie (20)	19.146	4,3449	906
Rate (13)	4.430	3,9001	380
Poumon (13)	2.252	3,6440	1.038
Rein			5
Muscle			5
Intestin grêle			7
Foie (20)	16.105	4.2880	820
Rate (13)	6.663	3.9808	456
Poumon (13)	757	3,6264	524
Rein			6
Muscle			9
Intestin grêle			9
5e série :			
Foie (20)	9.069	4.0819	657
Rate (13)	4.925	3.9631	352
Poumon (13)	8.998	3,8005	1.133
Rein			10?
Muscle			5
Intestin grêle			4
Foie (20)	4.209	4.3105	207
Rate (13)	1.683	3,8724	158
Poumon (13)	9.558	3,7528	1.753
Rein			11
Muscle			9
6e série :			
Foie (20)	4.000	4,3322	193
Rate (13)	4.332	4,2624	173
Poumon (13)	4.374	4,0328	264
Rein			12
Muscle			2
Intestin grêle			4
Foie (20)	13.774	4,3317	593
Rate (13)	10.076	4,4389	285
Poumon (13)	5.544	4,1403	200
Rein			5
Muscle			3
Intestin grêle			2

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
7· Série			
Foie (20)	12.283	4,2348	682
Rate (13)	7.236	4,6625	181
Poumon (13)	10.056	3,8500	1.033
Rein			4
Muscle			9
Intestin grêle			5
Foie (20)	11.791	4,0888	845
Rate (13)	4.815	4,0165	271
Poumon (13)	21.043	4,1904	940
Rein			6
Muscle			4

Interprétation des résultats.

1° Courbe des pourcentages relatifs d'absorption des organes du S.R.E. entre eux.

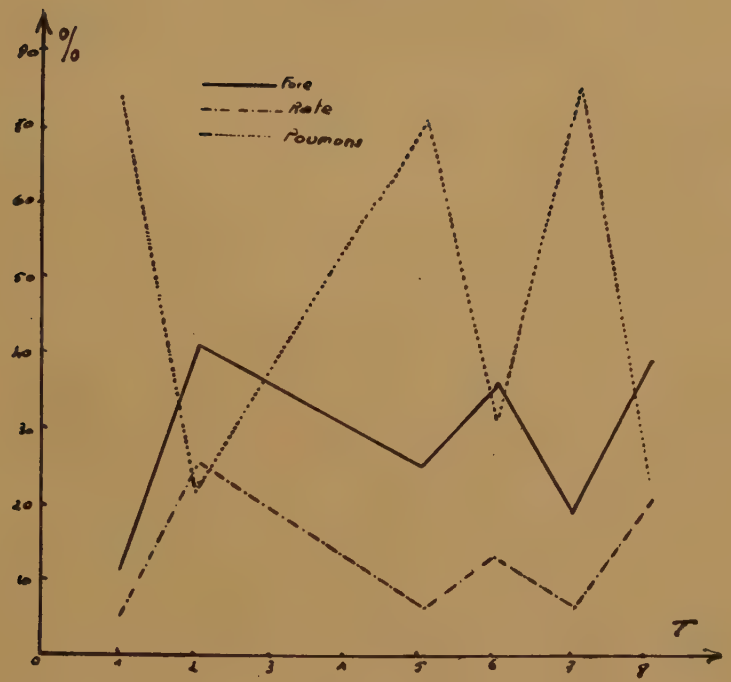
On note que d'emblée, le poumon marque un haut pouvoir phagocytaire jusqu'à absorber à lui seul 75 % de l'activité totale des organes testés.

Les injections répétées d'histamine sont suivies pour cet organe d'un accroissement de son pouvoir phagocytaire en valeur relative, par rapport aux autres organes.

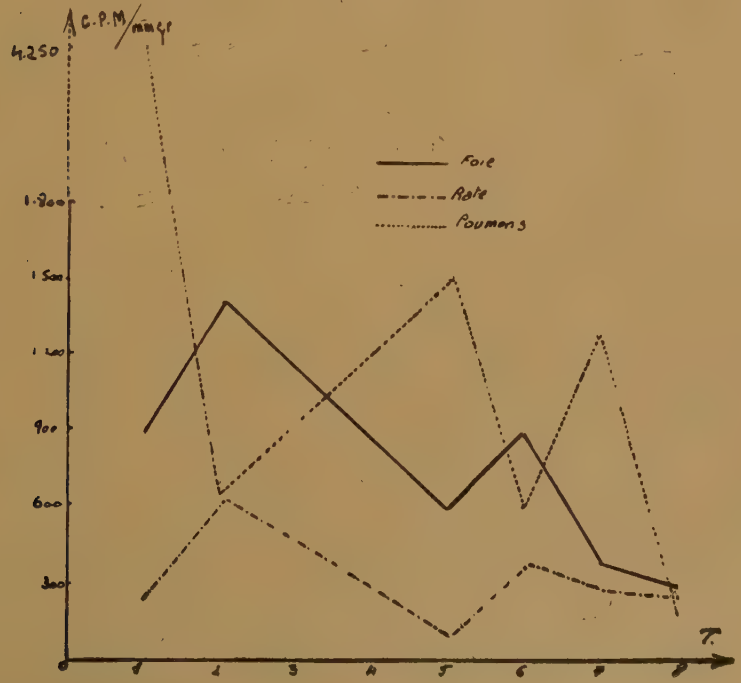
En ce qui concerne le foie et la rate, il semble que ces deux organes évoluent parallèlement dans le temps, l'histamine ne semblant pas augmenter de façon sensible leurs pourcentages d'activité.

2° Courbes des variations de l'activité des organes du S.R.E. en valeur absolue.

Ces courbes établies comme pour le témoin, montrent que le tissu pulmonaire réagit d'une façon nette à l'histamine, la valeur de son athrocytose étant très élevée à la suite de la première injection d'histamine. Dans la suite de l'expérience, la courbe pulmonaire se maintient à des valeurs d'activité plus élevées que chez le témoin.



Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

En ce qui concerne le foie, la courbe montre une augmentation de l'athrocytose sous l'influence de l'histamine, puisque 2 h. après l'injection d'Au, le foie accuse 1.400 C.P.M/mmgr. contre 450 chez le témoin. Par la suite, il semble que l'histamine ait une action beaucoup plus modeste, les C.P.M/mmgr. évoluent entre 400 et 900 contre 200 à 600 chez le témoin. L'histamine aurait sur le foie une action immédiate très sensible, mais éphémère, puisque les doses de 250 γ administrées toutes les heures n'augmentent l'athrocytose que d'une façon peu sensible.

Ces résultats semblent en accord avec les constatations de Jancso qui note un accroissement de la tolérance à l'histamine chez les animaux traités.

La rate ne semble pas être affectée par l'histamine, la courbe de l'animal témoin oscillant entre 100 et 500 C.P.M/mmgr. et celle de l'animal histaminisé de 100 à 700 C.P.M/mmgr. soit une augmentation de 20 %.

Il semble donc que l'histamine agit sur les organes du S.R.E. d'une façon plus ou moins grande suivant les organes testés. Si le foie et les poumon sont activés, c'est d'une façon rapide mais éphémère; le poumon seul parait subir d'une façon plus nette, l'action de l'histamine en maintenant son pouvoir athrocytaire à des valeurs beaucoup plus importantes que chez le témoin.

B. — La Cortisone

La cortisone ajoutée à des cultures de rate ou de ganglions lymphatique entraîne une augmentation de la croissance des macrophages et une inhibition de celle des fibroblastes et des lymphocytes (Heilan). D'autres auteurs comme Rangan, Hower et collaborateurs ont montré l'effet thérapeutique de la cortisone sur l'arthrite rhumatoïde et ont découvert que ces agents exercent une action favorable sur les maladies du mésenchyme.

Rangan et collaborateurs ont montré que le développe-

ment du tissu de granulation chez les animaux traités à la cortisone est notablement retardé dans tous les cas.

Coste, Basset et Delaunay ont étudié le développement des réactions inflammatoires provoquées chez le rat par une dose cutanée d'essence de thérébentine. Les réactions des rats ainsi traités sont considérables : minceur de la couche de macrophage entourant la plaie, néo-vaisseaux inexistants, absence de néogénèse des fibres collagènes. Les auteurs concluent à un effet anti-inflammatoire net de la cortisone. Cependant sur trois séries traitées, deux séries ont montré des résultats beaucoup moins nets, les rats ayant présentés un amaigrissement maqué. Coste et collaborateurs pensent qu'il doit exister des rapports éventuels entre les états nutritionnels et les modalités d'action hormonale.

P. Chevalier dans son étude sur l'influence de la cortisone sur le tissu de granulation, consacre une partie de ses recherches à l'action de la cortisone sur le pouvoir phagocytaire du S.R.E. Il injecte un mmg de cortisone 2 fois par jour aux rats et au troisième et quatrième jour, injecte une dose d'encre de Chine par voie intra-péritonéale. Les rats traités à la cortisone présentent des ganglions difficiles à repérer et ne contenant que de faibles amas de particules.

Etude Expérimentale :

Nos recherches ont porté comme précédemment sur l'étude systématique des 3 organes majeurs du S.R.E. (foie, rate et poumon) pour étudier les réactions de la fonction histiocytaire de ces organes.

30 rats Wistar ont été utilisés pour cette expérience, répartis en 6 series de 5 animaux. La moyenne des poids est de 180 gr. La préparation de ces rats a été mené comme suit :

Une dose de 10 mmg de cortisone a été injectée par voie intra-musculaire à chaque rat pendant 4 jours con-

sécutifs. Au bout de ces 4 jours, les rats ont reçu une dose d'or colloïdal radio-actif par voie intra-cardiaque de 1 cc = 1 mC. Les animaux ont été sacrifiés le quatrième jour par série de 5 au bout de 1, 2, 3, 5, 6, et 7 heures après injections de la substance traçante.

Nous avons prélevé comme pour les précédentes expériences, un fragment de foie, de rate, de poumon et de muscle, d'intestin grêle et de rein comme organes témoins. Ces fragments placés dans des coupelles numérotées ont été pesés et passés au compteur de Geiger. Leur activité a été ramenée au mmg. d'organe frais.

Les tableaux numériques et les courbes donnent les résultats suivant : (la radio-activité du rein, du muscle, de l'intestin, organes témoins, est si minime qu'elle ne figure pas aux tableaux et sur les courbes).

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1re serie			
Foie	97.200	4,9311	72
Rate	26.160	3,8857	90
Poumon	133.000	3,9115	418
Foie (13)	39.000	4,2860	1.510
Rate	60.500	3,9566	164
Poumon	119.800	4,1396	217
Foie (13)	9.500	4,1210	481
Rate	14.000	4,0154	32
Poumon	135.400	3,6794	1.504
Foie (13)	8.200	4,2286	263
Rate	41.300	3,7830	212
Poumon	166.500	4,1008	325
Foie (13)	7.500	4,4100	246
Rate	15.700	3,8695	56
Poumon	158.400	4,0275	351
2e série			
Foie (13)	6.600	4,1668	309
Rate	23.500	3,6600	331
Poumon	40.600	3,8938	139

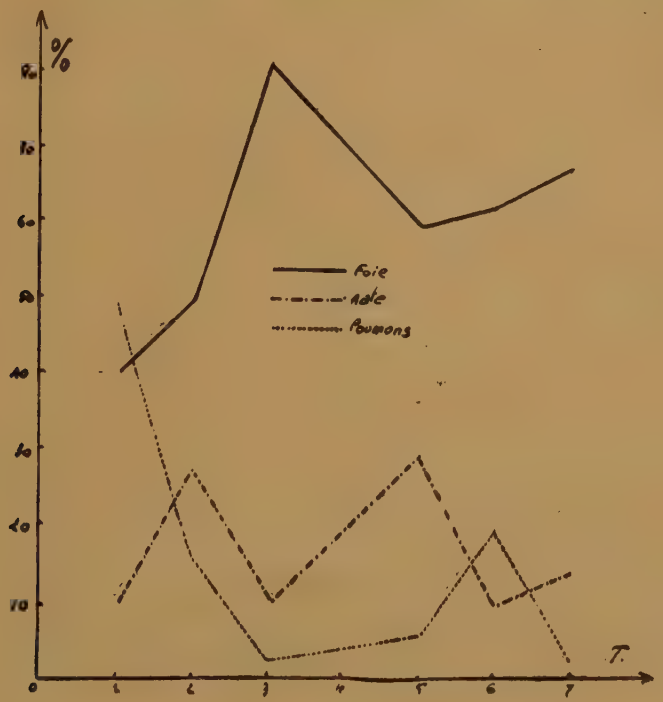
Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (13)	8.200	4,2040	360
Rate	24.590	3.9104	77
Poumon	20.230	3,7360	140
Foie (13)	8.050	4,4334	286
Rate	28.700	3,9976	70
Poumon	10.500	3,7248	77
Foie (13)	9.400	4,4659	260
Rate	26.200	3,8395	105
Poumon	5.800	4,0378	12
Foie (13)	4.200	4,1542	200
Rate	36.160	3,9085	113
Poumon	29.300	3,7575	174
3e série			
Foie (13)	15.440	4,3465	548
Rate	35.600	3,8080	145
Poumon	30.150	3,7780	159
Foie (13)	17.000	4,1080	884
Rate	30.150	3,9026	140
Poumon	35.600	3,9025	113
Foie (13)	90.200	4,2984	3.435
Rate (13)	17.300	3,9350	134
Poumon	9.000	4,1644	15
Foie	9.760	4,1368	484
Rate	2.050	3.8300	229
Poumon	31.000	3,7665	173
Foie (13)	7.120	3,9303	563
Rate	1.950	3,8569	272
Poumon	14.800	4,0862	29
4e série			
Foie (13)	46.160	4,7842	1.042
Rate (13)	7.020	4,1410	343
Poumon	18.200	3,7500	114
Foie (13)	33.460	4,5968	903
Rate (13)	3.410	3,8888	306
Poumon	34.400	3,7314	242

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (13)	16.800	4,1923	752
Rate	6.200	3,8613	688
Poumon	29.200	3,8664	105
Foie (13)	5.140	4,3875	175
Rate (13)	1.840	3,7346	341
Poumon	35.400	3,9331	102
Foie (13)	56.400	4,6670	1.412
Rate (13)	7.760	4,0424	450
Poumon	8.080	3,7540	48
5° série			
Foie (13)	31.400	4,1541	1.497
Rate (13)	5.640	3,8441	599
Poumon	25.200	3,8123	557
Foie (13)	19.000	4,1577	904
Rate (13)	3.060	4,1568	144
Poumon	4.840	3,7948	637
Foie (13)	4.623	3,8610	1.544
Rate (13)	5,4261	4,5160	136
Poumon	5.440	4,0513	317
Foie (13)	28.000	4,0761	1.572
Rate (13)	4.160	3,9620	301
Poumon	12.200	4,1100	638
6° Série			
Foie (13)	22.800	4,4292	654
Rate (13)	5.080	4,0358	307
Poumo	22.000	3,8956	93
Foie (13)	83.500	4.5548	2.336
Rate (13)	10.000	4,3672	347
Poumo	7.480	3,7955	36
Foie (13)	22.320	4,2620	881
Rate (13)	4.200	3,8922	288
Poumon	19.300	3,9366	64
Foie (13)	43.360	3,9160	1.758
Rate (13)	10.410	4,2552	708
Poumon	60.600	3,9700	207
Foie (13)	28.080	3,9025	2.414
Rate (13)	5.600	3,8594	570
Poumon	16.000	3,6890	59

Interprétation des résultats :

1°) Courbes établies en fonction du pourcentage d'absorption relatif des organes entre eux.

Ces courbes montrent une augmentation, au niveau du foie, du phénomène de l'athrocytose de l'or injecté; la courbe indique des pourcentages de 40 à 80 %. La cortisone semble diminuer l'action splénique et pulmonaire au bénéfice du foie. On note encore un parallélisme d'action du foie et de la rate, le poumon agissant inversement.



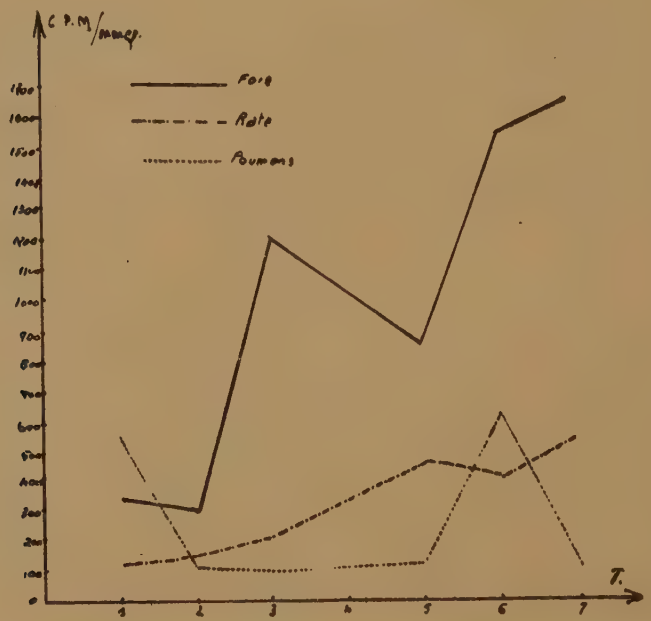
Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux.

2°) Courbes des variations de la radio-activité absolue des organes du S.R.E.

Elles montrent une diminution de la valeur de l'athrocytose splénique et pulmonaire, les chiffres étant de 200

à 800 C.P.M/mmg pour les témoins et de 100 à 500 pour les animaux traités à la cortisone.

Le foie réagit d'une façon très différente des témoins : si l'on est encore en présence d'une série « d'ondes d'absorption » du colloïde, la courbe présente un aspect ascen-



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

dant jusqu'à la fin de l'expérience. Les valeurs de l'athrocytose hépatique relevées sont de 200 à 800 C.P.M. pour ceux-ci, et vont de 300 à 1.600 C.P.M. chez les rats soumis à l'action de la cortisone.

La cortisone semble donc avoir une action très diverse sur le S.R.E. suivant les organes testés; les variations portent sur le foie qui est nettement activé et sur la rate et le poumon dont le pouvoir phagocytaire est diminué.

C. — La Gestation

Peu d'observations ont été rapportées concernant l'action des stéroïdes sexuels sur le S.R.E. et de nombreuses divergeances marquent encore les opinions des auteurs au sujet de leur effet sur les histiocytes.

Pour Fluhmann, l'injection d'œstrogène augmente l'activité des cellules du S.R.E. de l'endomètre utérin. Haendel et Malet, montrent que les extraits ovariens stimulent le S.R.E. Nicol et Helmy montrent que l'injection de 5 mmg par jour au rat d'œstrogène naturel ou de synthèse provoque une hyperplasie et une stimulation des macrophages de la rate et du foie, et des macrophages tissulaires.

Etude expérimentale.

Nos recherches ont porté sur le comportement des organes du S.R.E. de la femelle gestante, ces organes étant soumis en permanence à l'action de la progestérone et de l'œstrogène.

Nous avons utilisé 4 femelles Wistar pleines, au 10e jour de leur gestation et pesant respectivement 370, 310, 320 et 300 grs. Ces femelles ont été sacrifiées 1 heure, 2, 4 et 6 heures après avoir reçu 1 cc. d'Au 198 par voie intracardiaque, représentant une activité de 1 mC.

Des fragments d'organes ont été prélevés à savoir : foie, rate, poumon et comme témoin muscle, intestin grêle et rein. Un fragment de placenta a également été retenu pour vérifier le comportement de cet organe. De même nous avons contrôlé ce qui se passait au niveau du fœtus en disséquant les organes précité et en passant au compteur de Geiger le fœtus entier. Nos résultats numériques et les courbes les traduisant sont les suivants :

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1re femelle :			
Foie (20)	12.948	4.1121	886
Rate (13)	4.784	3.8091	579
Poumon (20)	636	3,6420	408
Rein			26
Muscle			19
Intestin grêle			10
Placenta			8
Glandes mammaires ..			10

Le comptage des fœtus prélevés sur cette femelle peut être considéré comme pratiquement nul, les C.P.M. enregistrés étant inférieurs ou égaux au mouvement propre du compteur.

2e femelle :			
Foie (20)	11.939	3,9885	1.069
Rate (13)	6.033	3,8145	714
Poumon (20)	444	3,7148	124
Rein			12
Muscle			4
Intestin grêle			9
Placenta			7
Glandes mammaires ..			3

Mêmes constatations que précédemment pour les fœtus prélevés.

3e femelle :			
Foie (20)	10.263	4,1439	1.453
Rate (13)	5.186	3,8418	549
Poumon (20)	433	3,7328	3
Rein			6
Muscle			3
Intestin grêle			3
Placenta			4
Glandes mammaires ..			6

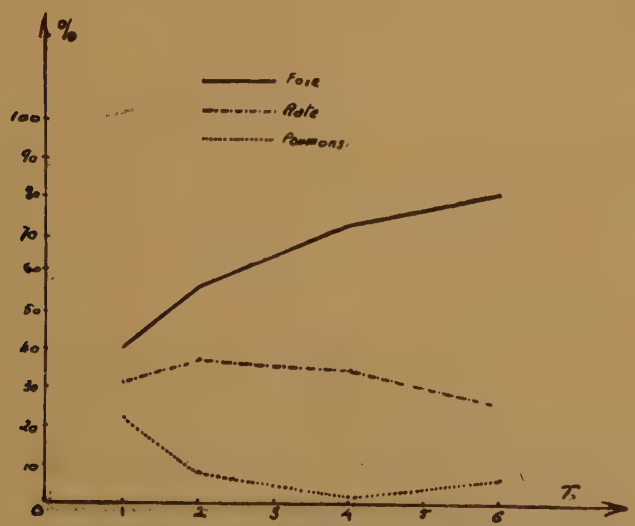
Idem pour les fœtus prélevés que précédemment.

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
4e femelle :			
Foie (20)	11.101	4,0063	951
Rate (13)	5.775	4,1048	301
Poumon (13)	1.476	4,5438	71
Rein			5
Muscle			0
Intestin grêle			3
Placenta			3
Glandes mammaires ..			8

Interprétation des résultats.

1. — Courbe des variations de la radio-activité relative des organes entre eux.

La femelle gestante présente un foie dont la colloïdopexie est activée par rapport aux autres organes. En effet, alors que celui-ci absorbe 40 à 80 % de l'activité totale des



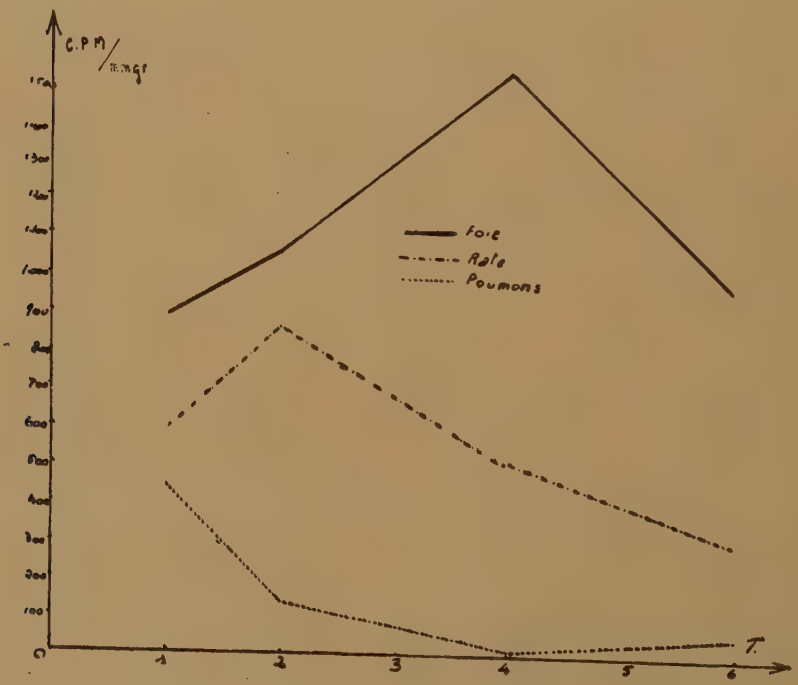
Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux

organes testés, la rate et le poumon se cantonnent à des valeurs variant de 5 à 30 %. Le poumon semble le moins

actif; il ne fait preuve que d'une activité relative de 5 à 10 %.

2. — Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue.

Le foie semble très nettement activé par rapport à l'animal témoin son C.P.M/mmg. variant de 900 à 1.500 contre 200 à 800 chez le rat normal. Le maximum d'activité se situe à la 4e heure suivant l'injection du colloïde. la décroissance s'amorce ensuite jusqu'à la fin de l'expérience.



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

La rate est légèrement activée, ses valeurs d'activité variant de 300 à 600 C.P.M/mmg. pour 100 à 500 chez le témoin. Le maximum d'activité se situe deux heures après l'injection du colloïde et le minimum six heures après, en fin d'expérience.

La valeur de l'athrocytose pulmonaire par contre est très sensiblement affectée par la gestation, la courbe ayant pour maximum 400 C.P.M/mmg., s'infléchissant ensuite au voisinage du 0 et ne remontant qu'à 80 C.P.M/mmg.

Le placenta n'offre que très peu d'activité ainsi que la glande mammaire, et le fœtus en est indemme, les C.P.M./mmg. enregistrés pour lui étant inférieurs au mouvement propre du compteur.

CHAPITRE III

MISE AU REPOS DE L'ACTIVITE HISTIOCYTAIRE

ETUDE EXPERIMENTALE

A. — Les antihistaminiques

Jancso, en 1947, montre qu'un traitement préliminaire aux anti-histaminiques (antistine) inhibe l'action de l'histamine sur le S.R.E. Devait-on y voir un rôle propre des anti-histaminiques sur le S.R.E. ou bien une simple action antagoniste des substances entre elles ? C'est ce que différents auteurs se sont efforcés de démontrer.

Jancso a montré que les cellules de Kupffer des rats témoins se remplissent en 50 mn. d'or colloïdal ou d'Encre de Chine injectés, alors que des rats ayant été traités aux anti-histaminiques voient leurs cellules de Kupffer vides.

Halpern et collaborateurs, en 1951, notent que l'administration prolongée d'anti-histaminiques sur une infection expérimentale entraîne une augmentation de l'abcès.

Biozzi et collaborateurs étudient, en 1950, l'action remarquable du Phénergan (3277 RP) sur la perméabilité

et la granulopexie des petits vaisseaux, provoquées par des injections dermiques locales d'histamine.

Smulders montre également que les anti-histaminiques de synthèse (Phénergan et Néo-antergan) provoquent une diminution globale de l'athrocytose du foie et de la rate, cette dernière étant beaucoup plus sensible que le foie à l'action des anti-histaminiques.

Les auteurs américains, Barrow, Tullis et Chambers exposant les effets des rayons X et des anti-histaminiques sur le S.R.E., mesurés à l'aide de l'Au 198, estiment que les anti-histaminiques ne modifient pas le degré de phagocytose du colloïde.

E. Gabrieli, de Stockholm, explorant le S.R.E .avec le Phosphate de Chrome marqué sur P., a étudié l'action de l'antastène et pense que celui-ci retarde l'athrocytose du colloïde injecté. Il ne lui a pas été possible de montrer une inhibition particulière des cellules du foie, de la rate ou des poumons.

Etude expérimentale :

1° **Action du Phénergan** [(Diméthylamino-2'-propyl-1')--N-Dibenzo-para¹hiazine, 3.277 R.P.)

Nous avons utilisé pour notre exploration de la fonction histiocytaire du S.R.E. soumis à l'action des anti-histaminiques, deux corps de synthèse, le Phénergan et le Multergan.

Pour le Phénergan, nous avons expérimenté huit rats Wistar, mâles ou femelles, pesant respectivement 120, 190, 180, 120, 250, 180, 180, 160 grs.

Ces animaux ont reçu une première dose de Phénergan une heure avant l'injection de l'Au 198. Cette dose a été administrée à raison de 50 mmgr. par kg. de poids soit par rat 4,2 à 10 mmg, par voie intra-péritonéale. L'Au a été injecté à la dose habituelle de 1 cc. = 1 mC. par voie intra-cardiaque. Trois heures après une 2e dose de phé-

nergan (50 mmgr. par kg. de poids) a été injectée aux rats. Trois sont morts dans l'heure ayant subi la seconde injection de Phénergan sans que nous puissions en préciser la cause.

Les animaux ont été sacrifiés 1 h., 4 h., 5 h., 7 h. après l'injection d'or. Les animaux ont été disséqués et nous avons prélevé comme pour les précédentes expériences des fragments de foie, rate et poumon d'une part, et de muscle, rein, intestin grêle comme organes témoins d'autre part.

Ces fragments, placés dans des coupelles numérotées ont été pesés, et leur activité mesurée au compteur de Geiger est ramenée en C.P.M/mmgr. de poids d'organe frais. Les courbes et les résultats numériques sont les suivants :

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1er rat :			
Foie (20)	14.987	4,0327	1.209
Rate	3.428	3,8028	15
Poumon (20)	1.241	3,6318	992
Rein			1
Muscle			17
Intestin grêle			3
2e rat :			
Foie (20)	11.995	4,2246	677
Rate (13)	2.075	3,7031	478
Poumon (20)	601	3,6332	459
Rein			7
Muscle			15
Intestin grêle			1
3e rat :			
Foie (20)	8.641	4,7913	252
Rate (13)	4,260	4,2333	237
Poumon (13)	26.097	4,1024	1.360
Rein			4
Muscle			2
Intestin grêle			10

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
4e rat :			
Foie (20)	18.153	4,2443	990
Rate	10.076	4,1806	16
Poumon (20)	3.114	4,0158	195
Rein			10
Muscle			1
Intestin grêle			2
5e rat :			
Foie (20)	16.433	4,5441	617
Rate (13)	6.486	4,4441	204
Poumon (20)	747	4,2000	43
Rein			3
Muscle			1
Intestin grêle			4

Interprétation des résultats.

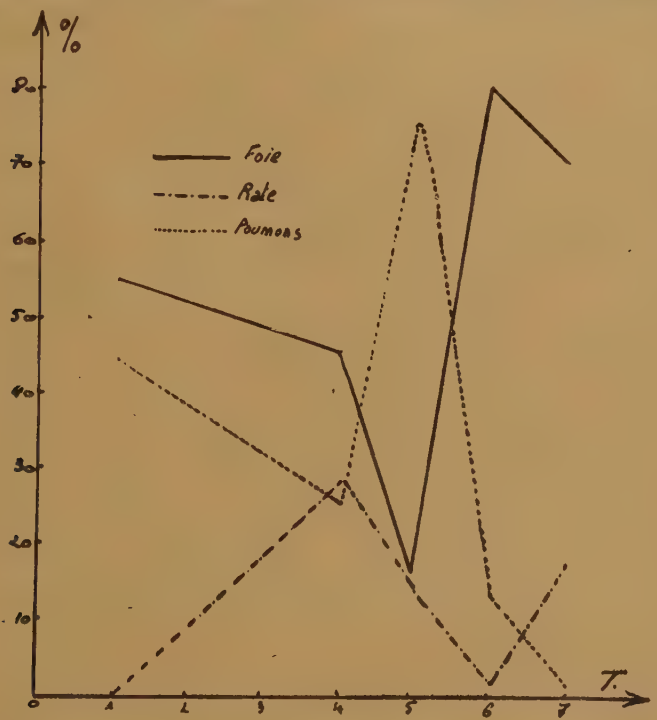
1°) Courbes des variations de la radlo-activité relative des organes entre eux.

A la suite de la première injection du Phénergan le foie et le poumon athrocytent un pourcentage sensiblement égal du colloïde. La rate ne semble être active qu'à la quatrième heure, sa quote part d'absorption, très faible les deux premières heures, ne devient appréciable que de la troisième à la quatrième heure.

La deuxième dose de Phénergan semble perturber les proportions du pouvoir d'absorption des organes du S.R.E. La rate est affectée par l'anti-histaminique et ne prend que 10 % de l'activité émise par le foie, la rate et le poumon. Le foie et le poumon évoluent d'une manière parallèle jusqu'à la quatrième heure, contrairement aux organes témoins. Le poumon est touché à la cinquième heure et perd presque tout son pouvoir d'absorption au bénéfice du foie qui, seul, réagit d'une manière satisfaisante.

Le foie et le poumon offrent des décroissances et des

reprises d'activité à peu près parallèles dans le temps, leur minima se situant à la quatrième heure suivant l'injection d'or et leur maxima 1 heure et 6 heures après l'administration de la dose du colloïde marqué. Le Phénergan

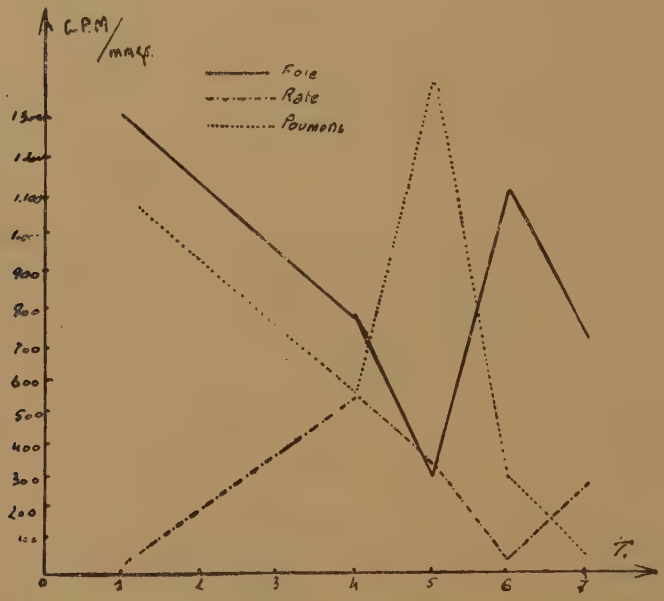


Courbe des variations de la radio-activité relative des organes entre eux

ne semble pas diminuer d'une façon nette, l'activité de ces deux organes mais leurs « ondes d'absorption » présentent des pentes plus brutales que chez le témoin, traduisant des baisses d'activité plus rapides mais aussi des reprises franches et de même intensité. La rate par contre agissant d'une manière inverse au foie et au poumon est très diminuée dans son pouvoir de colloïdopexie, allant même jusqu'à des chiffres de C.P.M. avoisinant par deux fois le 0. La courbe ne dépasse jamais 400 C.P.M/mmg.

Le Phénergan semble donc avoir une action élective sur

la rate, les autres organes étant relativement peu affectés par ce corps de synthèse.



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

2° **Action du Multergan** [Méthyl-sulfate de (phéno-thiazinyl-10')-1-propyl-2-N-triméthyl-ammonium, 3.554 R. P. Thiazinamium].

8 rats Wistar mâles ou femelles pesant de 160 à 220 gr. reçoivent des doses de Multergan variant par animal de 4 à 8 mmg. soit 50 mmg. par kg. de poids.

Une première dose d'anti-histaminique est administrée une heure avant l'injection intra-cardiaque d'Au 198 (1 cc. = 1 mC.). La deuxième dose est injectée 3 heures après que les rats aient reçu l'or colloïdal. Trois rats sont morts à la suite de l'injection du Multergan dans les mêmes conditions que pour le Phénergan sans que l'on en explique la cause.

Les rats ont été sacrifiés un par un, 1, 4, 5, 6, 7 heures après que l'or leur eut été administré.

Comme pour les précédentes expériences, les mêmes organes ont été prélevés, pesés et leur activité ramenée au C.P.M/mmg. d'organe frais.

Les courbes et les tableaux numériques obtenus sont les suivants :

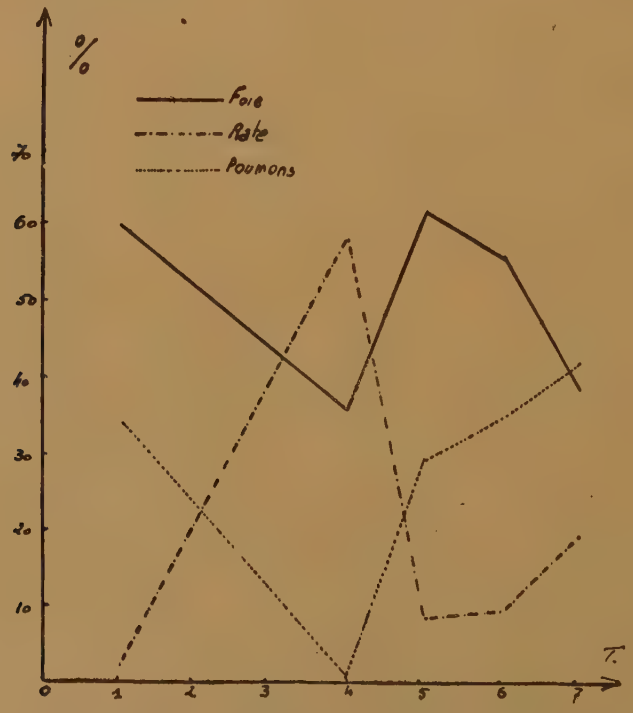
Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1er rat			
Foie (20)	12.850	4,0317	1.219
Rate	3.380	3,8017	15
Poumon (20)	1.251	3,6308	750
Rein			16
Muscle			18
Intestin grêle			39
2e rat			
Foie (20)	3.353	4,9338	88
Rate (13)	1.555	3,8713	140
Poumon	461	3,6168	1
Rein			6
Muscle			2
Intestin grêle			1
3e rat			
Foie (20)	15.041	4,3616	686
Rate (13)	1.244	4,6322	95
Poumon (13)	3.711	3,6940	308
Rein			4
Muscle			8
Intestin grêle			11
4e rat			
Foie (20)	12.657	4,1422	819
Rate (13)	6.218	5,0138	117
Poumon (13)	3.302	3,7926	432
Rein			6
Muscle			0
Intestin grêle			6

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
5e rat			
Foie (20)	5.826	4,4031	256
Rate (13)	3.315	4,2070	144
Poumon (13)	3.673	3,8953	320
Rein			3
Muscle			0
Intestin grêle			0

Interprétation des résultats.

1°) Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux

Le foie réagit d'une façon normale et capte 40 à 60 % de l'activité présentée par l'ensemble des organes testés. La



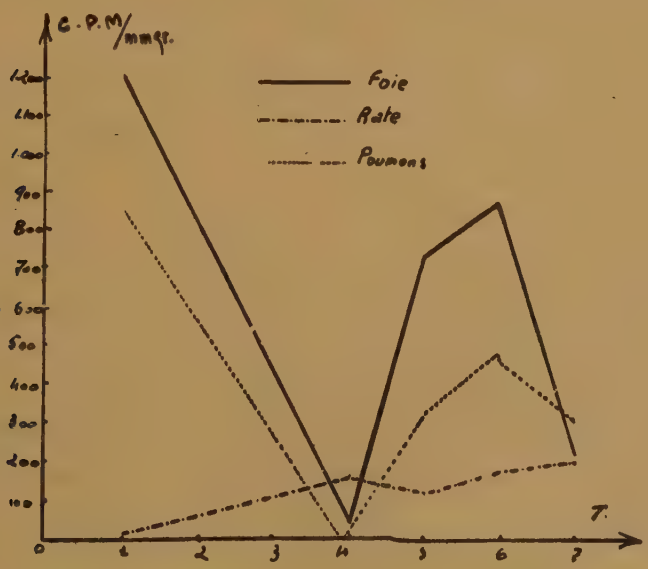
Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux

rate est frappée d'inhibition dès la première heure suivant l'injection du colloïde au rat, soumis à l'action du Multergan, puis sa capacité d'absorption croit jusqu'à la quatrième heure, pour ensuite baisser à la suite de la deuxième injection et se tenir à des pourcentages faibles.

Le poumon suit une marche parallèle à celle du foie bien qu'à un pourcentage inférieur de 25 %. A la quatrième heure, le poumon ne capte pratiquement pas le colloïde, mais dans l'heure suivant la seconde injection de Multergan le pourcentage relatif d'absorption de cet organe par rapport aux autres redevient normal.

2°) Courbes des variations de la radio-activité en valeur obsolue.

Le foie est très touché par la première injection de Multergan juisque sa courbe décroît en 4 heures de 1.200 C.P.



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

M/mmg. à 100 C.P.M/mmg. La seconde injection ne semble pas agir sur lui, car la courbe remonte à des activités

normales pour cependant offrir une baisse d'activité assez rapide en fin d'expérience.

Le poumon suit à peu près le même chemin que le foie et semble être bloqué à la quatrième heure, son activité étant pratiquement nulle.

La reprise d'activité est rapide bien que les valeurs des C.P.M. soient inférieures à celles des témoins.

La rate est très sensiblement affectée par le Multergan; sa courbe d'activité tombant presqu'à 0 une heure après l'injection du colloïde marqué, ne remontant que faiblement et se tenant à des valeurs très nettement inférieures à celles des témoins.

Il semble donc que les antihistaminiques de synthèse agissent sur les organes du S.R.E. D'une manière différente suivant la substance employée. Le phénergan agirait électivement sur la rate et sur le poumon mais beaucoup moins activement que le Multergan. Ce dernier antihistaminique paraît avoir une action plus décisive sur les organes du S.R.E. que le Phénergan.

B. — L'Hibernation Artificielle

Les travaux de Halpern, Biozzi et collaborateurs concernant l'influence du refroidissement sur l'activité granulopexique du Système réticulo-endothélial, ont montre que des rats ayant reçu une injection d'Encre de Chine, et soumis à l'action du froid par application de glace sur tout le corps, accusent un ralentissement de leur activité athrocytaire.

Nous avons voulu contrôler dans notre expérimentation les réactions du S.R.E. du rat placé dans les conditions de l'hibernation artificielle, et dans une atmosphère s'appauvrissant en 0^2.

Etude expérimentale.

Nous avons appliqué la méthode d'exploration du S.R. E. par l'or colloïdal radio-actif à cette étude de l'action du froid sur le rat.

Nous avons utilisé 18 rats Wistar, mâles ou femelles, pesant en moyenne 190 gr. Ces rats ont reçu la dose habituelle de 1 cc = 1 mC d'Au 198 par voie intra-cardiaque, au moment de leur mise en hibernation.

Celle-ci a été réalisée de la façon suivante : Les rats sont placés 2 par 2 dans des bocaux clos, de façon à raréfier l'atmosphère en 0^2. Ces bocaux sont placés dans un conserveur dont la température a été abaissée au préalable à —25° C. Les rats restent une heure et demie dans ces conditions au conserveur et il semble que ce temps soit limite, un rat ayant été trouvé mort au bout de ce séjour.

Nous avons contrôlé la colloïdopexie au bout d'une heure d'action du froid, à la sortie du conserveur, c'est à dire après une heure et demie de froid, une demi heure après la sortie du conserveur, puis toutes les heures jusqu'à 6 heures après la cessation de l'application du froid.

Nous avons constaté que la plupart des rats, au bout d'une heure et demie à —25° C étaient en état de mort apparente, ils ne bougent plus, leur pelage est hérissé, les battements cardiaques imperceptibles, leur température rectale est de 11° C., alors que celle des rats témoins est de 39° C. Dans les 10 mn. qui suivent la sortie du conserveur, les animaux ont récupéré leur activité.

Le même protocole de dissection, mise en coupelle des mêmes fragments, pesée, comptage, a été appliqué à cette expérience.

Les résultats numériques et les courbes établies sont les suivants : (les organes témoins ne figurent pas, leur radio-activité étant presque nulle). Les séries sont de deux rats

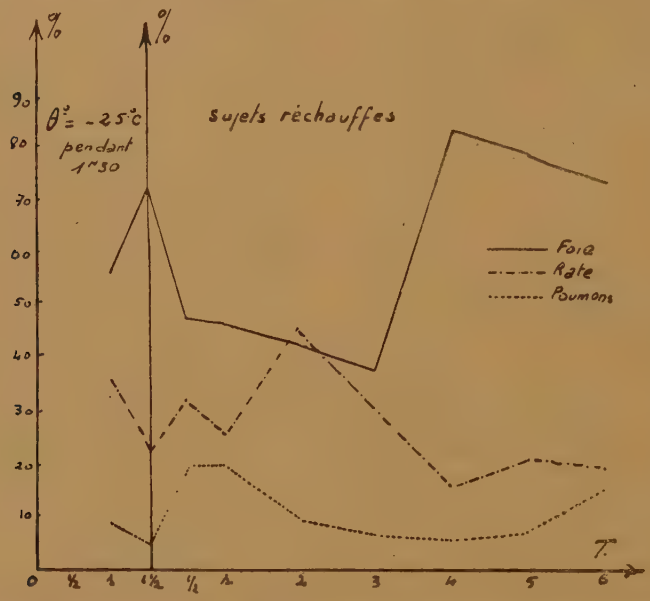
Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Une heure à —25 C			
Foie	224.000	4,3189	363
Rate	46.000	3,8054	213
Poumon	5.340	3,7215	40
Foie	157.500	3,9392	350
Rate	24.000	3,7092	200
Poumon	4.680	3,6670	60
Une heure et demie à —25° C			
Foie	160.000	4,1708	280
Rate	27.775	3,9140	85
Poumon	4.460	3,7603	26
Un rat mort			
1/2 heure après la sortie du conserveur			
Foie (20)	2.833	3,9066	102
Rate (20)	1.558	3,8580	98
Poumon (20)	490	3,6917	44
Foie (20)	2.130	3,9280	225
Rate (20)	618	3,7514	137
Poumon (20)	436	3,7249	116
Une heure après			
Foie (20)	1.433	3,9935	236
Rate (20)	806	3,8496	114
Poumon (20)	409	3,6948	114
Foie (20)	4.231	4,0515	274
Rate (20)	1.070	3,8375	156
Poumon (20)	344	3,6508	203
Deux heures après			
Foie	228.000	4,5455	236
Rate	119.000	4,0274	271
Poumon	20.000	4,0218	46

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie	154.000	4,2897	246
Rate	145.000	4,4401	257
Poumon	3.500	3,6601	52
Trois heures après			
Foie	240.000	4,57.88	246
Rate	116.000	3,8925	363
Poumon	5.820	3,7579	34
Foie	141.000	4,1893	235
Rate	151.000	4,0213	350
Poumon	4.200	3,6892	42
Quatre heures après			
Foie (20)	4.038	3,8316	600
Rate (20)..... ...	488	3,7560	105
Poumon	6.856	3,7383	46
Foie	19.250	3,6240	558
Rate	7.500	3,6645	100
Poumon	8.000	3,7894	41
Cinq heures après			
Foie (20)	3.306	3,9758	395
Rate (20).....	1.003	3,9597	98
Poumon	3.014	3,6778	34
Foie	105.500	3,8410	420
Rate	9.019	3,6907	102
Poumon	2.408	3,6490	41
Six heures après			
Foie (20)	5.716	4,2065	341
Rate (20).....	1.037	4,0263	85
Poumon	21.319	3,8622	78
Foie	101.700	3,8894	300
Rate	58.500	3,6792	90
Poumon	32.250	3,6543	65

Interprétation des résultats.

1°) Courbes établies en fonction du pourcentage d'absorption relatif des organes entre eux.

Les courbes mettent en évidence une baisse très appréciable de la colloïdopexie du poumon par rapport aux



Courbes des variations de la radio-activité relative des organes entre eux.

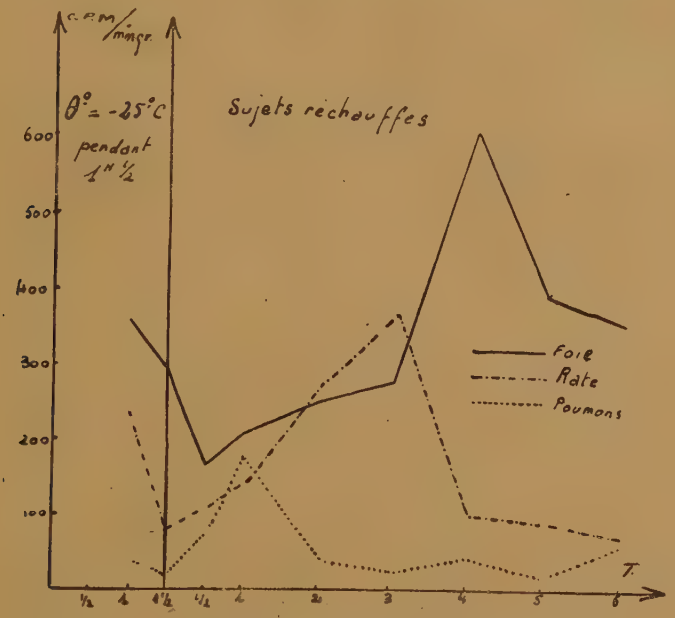
autres organes et par rapport aux animaux témoins. Le poumon ne dépasse pas en effet 20 % de l'activité totale et se tient le plus souvent à des valeurs inférieures à 10 %.

La rate semble conserver un pouvoir colloïdopexique normal et le foie reste toujours le chef de file des organes majeurs au S.R.E.

2°) Courbes des variations de la radio-activité absolue des organes du S.R.E.

Les animaux contrôlés pendant l'hibernation montrent une décroissance progressive de leur activité, décroissance se prolongeant pour le foie une demi-heure après la sortie du conserveur.

Trois heures après avoir supprimé l'action du froid, le foie réussit à retrouver son rythme normal de colloïdopexie, mais son maximum d'activité ne se situe que quatre heures après l'injection d'Au 198, alors que chez le témoin ce clocher se situe sur la courbe trois heures après.



Courbes des variations de la radio-activité en valeur absolue

La remise en activité du foie a donc demandé trois heures après la cessation de l'application du froid.

La rate retrouve lentement son pouvoir athrocytaire, et après que la courbe ait baissé d'une façon sensible, elle retrouve par la suite une colloïdopexie normale.

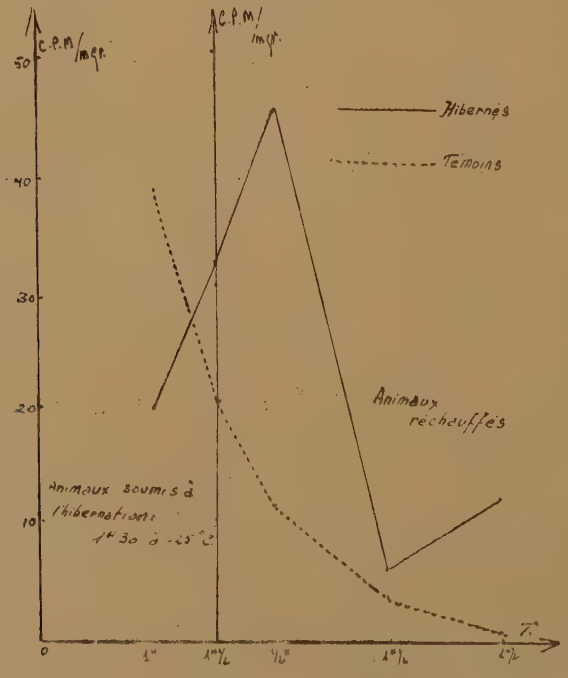
Le poumon est l'organe le plus affecté. Si, après la sortie des animaux du conserveur, il réussit à remonter son activité jusqu'à 200 C.P.M. (les témoins marquant à la même heure 600 C.P.M.), il ne tarde pas à présenter une activité presque nulle, variant de 30 à 80 C.P.M. alors que

les témoins accusent dans les mêmes temps des activités de 150 à 300 C.P.M.

Les courbes montrent donc un ralentissement de l'athrocytose au cours de l'hibernation, une reprise lente de l'activité et en général, un ralentissement et un affaiblissement de la colloïdopexie du S.R.E.

Disparition du colloïde radio actif du sang au cours de l'hibernation.

Une fois constaté le ralentissement de l'athrocytose au cours de l'hibernation, le problème se pose de savoir ce qui se passe au niveau du sang et de contrôler si le col-



Courbes des variations de la radio-activité sanguine

loïde, peu capté par les organes du Système réticulo endothélial, se retrouve dans le sang circulant. De même, il semble que les animaux, une fois sortis du conserveur et

remis en atmosphère normale, doivent présenter une décroissance de leur activité sanguine au profit des organes du S.R.E. ayant récupéré leur activité normale.

Etude expérimentale.

Nous avons employé 20 rats mâles Wistar répartis en deux séries de 10 : l'une de ces séries servant de témoin et l'autre placée dans les conditions de l'hibernation telle que nous l'avons décrite.

Nous avons prélevé le sang au niveau de la veine cave inférieure, de façon que la ponction soit faite dans la circulation de retour.

Les rats ont reçu la dose habituelle d'Au 198, soit 1 cc = 1 mC par voie intra-cardiaque. Ils ont été mis au conserveur une heure et demie. Les prélèvements ont été effectués aux horaires suivants :

— 1 h. après l'injection du colloïde soit au bout d'une heure d'hibernation;

— 1 h. 1/2 après l'injection du colloïde, soit au bout d'une heure et demie d'hibernation;

— 2 h. après l'injection du colloïde, soit demi-heure après leur sortie du conserveur;

— 3 h. après l'injection du colloïde, soit une heure et demie après leur sortie du conserveur;

— 4 h. après l'injection du colloïde, soit deux heure et demie après leur sortie du conserveur.

Le sang a été placé dans des coupelles numérotées et pesé. Son activité, mesurée au compteur de Geiger a été ramenée au mmgr. de sang frais.

Les courbes ont été établies en fonction des C.P.M. enregistrés et du temps. Les résultats numériques sont les suivants :

	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
RATS TEMOINS :			
1re série	17.463	4,0271	39
	8.721	3,6272	37
2e série	21.453	4,6526	20
	13.500	4,4901	15
3e série	11.488	4,5676	11
	7.650	4,4405	9
4e série	5.069	4,6608	5
	3.300	4,6912	3
5e série	1.420	4,3505	1
	1.500	4,3410	2
RATS HIBERNES			
1re série	10.722	4,1148	20
	20.200	4,7124	18
2e série	33.625	4,5980	33
	99.000	5,2401	30
3e série :	11.619	3,8385	46
	7.824	3,7850	40
4e série	4.531	4,2375	7
	3.250	3,9150	10
5e série	11.469	4,1946	18
	5.649	3.6772	7

Interprétation des résultats.

L'examen des courbes montre que chez le témoin, la décroissance se fait régulièrement, les organes du rat normal athrocytant rapidement le colloïde. (Cette courbe confirme la courbe établie au premier chapitre, consacré au rat normal, où le maximum d'activité du sang se situait à la deuxième heure suivant l'injection de l'Au).

Chez l'animal hiberné, au contraire, nous assistons à une augmentation de la radio activité émise par le sang, traduisant la présence du colloïde. Ce n'est qu'une demi-

heure après la sortie des animaux du conserveur que la courbe marque une décroissance nette, les organes du S. R.E. commençant à retrouver leur pouvoir d'athrocytose.

L'allure croissante de la courbe au cours de l'hibernation peut être interprétée comme un défaut de brassage sanguin, dû à un ralentissement du débit circulatoire. Il semble qu'il y ait deux phénomènes superposés : un ralentissement du pouvoir athrocytaire des organes du S.R. E. et une diminution du débit de sang circulant.

CHAPITRE IV

INTRODUCTION DE LA SUBSTANCE COLLOIDALE PAR VOIE INTRA-PERITONEALE

A titre de comparaison, nous avons expérimenté une voie d'introduction de la substance colloïdale radio-active, autre que celle employée pour nos précédentes expériences.

Nous avons choisi la cavité péritonéale, riche en organes doués d'activité histiocytaire : le foie, la rate, le mésentère et les lymphatiques nombreux dans cette région. L'Au 198 est ainsi injecté, non plus dans le circuit sanguin, mais en contact direct avec des territoires du Système réticulo endothélial.

Nous avons expérimenté 20 rats Wistar, mâles ou femelles, pesant en moyenne 180 grs, répartis en deux séries de 10, l'une recevant l'Au 198 et l'autre étant soumise à un traitement préalable à l'histamine.

Les rats ont reçu la dose habituelle d'or soit 1 cc = 1 mC et pour la série à l'histamine, nous avons injecté simultanément aux animaux 250 γ de cette substance, et 1 cc = 1 mC d'Au 198.

Nous avons sacrifié les rats une, deux et trois heures

après l'injection initiale d'or (et de l'histamine dans le cas de cette série), par séries de trois.

Nous avons prélevé les mêmes organes que pour les expériences antérieures et établis les tableaux numériques de leurs activité mesurée au compteur de Geiger et ramenée au C.P.M. mmgr. d'organe frais.

Les résultats sont les suivants :

Rats témoins, ayant reçu 1 cc d'Au 198, représentant une activité de 1 mC.

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1 heure après l'injection			
Foie (13)	7.585	4,0978	400
Rate (13)	15.962	4,0535	923
Poumon	21.977	3,6385	422
Rein	6.139		7
Muscle	8.216	3,8205	35
Intestin grêle (13)	19.097	4,1001	1.003
Foie (13)	1.839	4,4406	58
Rate (13)	1.525	4,4715	46
Poumon (13)	454	3,7092	57
Rein (13)	617	4,6850	15
Muscle (13)	19.505	4,1517	932
Intestin grêle	43.254	3,8653	165
Foie (13)	8.463	4,1918	377
Rate (13)	23.480	4,1703	1.089
Poumon (13)	1.854	3,7067	500
Rein (13)	10.999	4,4712	335
Muscle (13)	8.171	3,9480	609
Intestin grêle (13)	4.556	4,0958	246

Soit pour la série un moyenne de

Foie : **417** C.P.M. mmg.
Rate : **1.019** C.P.M. mmgr.
Poumon : **326** C.P.M. mmgr.
Rein : **525** C.P.M. mmgr.
Muscle : **174** C.P.M. mmgr.
I.G. : **468** C.P.M. mmgr.

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
2 heures après l'injection			
Foie (13)	3.617	4,0455	212
Rate (13)	18.881	4,0864	1.019
Poumon	18.004	3,6234	12
Rein (13)	7.346	4,5392	208
Muscle (13)	1.123	3,8798	103
Intestin grêle (13)	4.083	4,1052	216
Foie (13)	10.624	3.9078	902
Rate (13)	1.807	4,1008	68
Poumon	2.723	3,6343	77
Rein	6.558	3,7198	50
Muscle (13)	1.082	3,9921	724
Intestin grêle	4.388	3,9549	12
Foie (13)	12.467	4,0704	714
Rate (13)	24.683	3,9096	208
Poumon	46.654	3,6198	1.553
Muscle (13)	7.605	3,8085	937
Rein (13)	13.632	4,2278	623
Intestin grêle (13)	14.372	3,7362	200

Soit pour la série une moyenne de :

Foie : **609** C.P.M. mmgr.

Rate : **431** C.P.M. mmgr.

Poumon : **547** C.P.M. mmgr.

Rein : **294** C.P.M. mmgr.

Muscle : **588** C.P.M. mmgr.

I.G. : **942** C.P.M. mmgr.

3 heures aprsè l'injection			
Foie (13)	25.197	4,3106	672
Rate (13)	7.883	3,9417	604
Poumon	38.908	3,8059	180
Rein	57.324	4,4680	59
Muscle (13)	5.289	4,0427	31
Intestin grêle (13)	18.086	3,9194	1.518

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (13)	36.806	4,2410	1.528
Rate (13)	46.338	4.1092	2.402
Poumon	28.292	3,6755	372
Rein (13)	14.395	4.6773	377
Muscle (13)	2.722	4,1108	1.044
Intestin grêle (13)	3.012	4,1724	752
Foie (13)	40.724	4,1694	2.200
Rate (13)	16.398	4,2825	760
Poumon	4.006	3,6535	62
Rein (13)	4.6898	4,6898	114
Muscle (13)	2.200	4,0335	108
Intestin grêle (13)	5.125	3,9274	1.380

Soit pour la série une moyenne de :
Foie : 1.466 C.P.M. mmgr.
Rate : 1.252 C.P.M. mmgr.
Poumon : 204 C.P.M. mmgr.
Poumon : 186 C.P.M. mmgr.
Muscle : 394 C.P.M. mmgr.
I.G. : 1.006 C.P.M. mmgr.

Rats soumis à un traitement préalable à l'histamine et ayant reçu 1 cc = 1 mC d'Au 198 + 250 γ d'histamine.

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
1 heure après les injections			
Rate (13)	10.583	4.1602	500
Foie (13)	16.869	3.9052	1.441
Poumon (13)	5.519	3.7059	1.283
Rein (13)	11.458	4.5153	374
Muscle (13)	4.840	4.9508	363
Intestin grêle (13)	4.103	4.1839	186
Foie (13)	7.855	3,9348	614
Rate (13)	20.244	4,0923	1.066
Poumon (13)	18.244	3.6823	4.925
Rein (13)	3.655	4,4438	115
Muscle (13)	5.135	3.9913	344
Intestin grêle (13)	3.613	3.9738	254

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (13)	15.601	4.4786	427
Rate (13)	14.962	3.8810	510
Poumon (13)	4.842	3.6835	1.310
Rein (13)	27.646	4.4002	923
Muscle	59.135	3.9124	182
Intestin grêle (13) ...	10.906	3.9184	900

Soit pour la série une moyenne de :
Foie : 513 C.P.M. mmgr.
Rate : 1.005 C.P.M. mmgr.
Poumon : 2.506 C.P.M. mmgr.
Rein : 470 C.P.M. mmgr.
Muscle : 296 C.P.M. mmgr.
Intestin grêle : 446 C.P.M. mmgr.

Rate (13)	2.695	4.1378	474
Foie (13)	4.755	4.0110	1.346
Poumon (13)	902	3.7211	1.867
Rein	26.908	4.5637	25
Muscle	10.960	3.9209	331
Intestin grêle	14.378	3,8395	59
Foie (13)	7.602	3.9992	485
Rate (13)	12.658	3.9080	854
Poumon	9.764	3.7117	82
Rein (13)	8.651	4.4998	230
Muscle	50.348	4.1028	101
Intestin grêle	7.196	4.1412	12
Foie (13)	2.922	4.1890	131
Rate (13)	17.603	4.1508	950
Poumon (13)	960	3.6549	389
Rein	31.746	4.4660	36
Muscle (20)	2.880	3.7432	505
Intestin grêle	8.300	4.1223	13

Soit pour la série une moyenne de :
Foie : 363 C.P.M. mmgr.
Rate : 1.383 C.P.M. mmgr.
Poumon : 755 C.P.M. mmgr.
Rein : 97 C.P.M. mmgr.
Muscle : 312 C.P.M. mmgr.
Intestin grêle : 28 C.P.M. mmgr.

Organe prélevé	C.P.M. totaux	Poids	C.P.M. par mmgr
Foie (13)	19.741	4,3282	701
Rate (13)	32.102	3.9203	2.444
Poumon	34.165	3.7462	216
Rein (13)	10.749	4,6345	289
Muscle	43.324	3.9998	105
Intestin grêle	26.561	3.7516	16
Foie	21.828	4.0768	44
Rate (13)	20.485	4.0266	1.265
Poumon	16.561	3.7171	302
Rein (13)	11.123	4.4272	129
Muscle (13)	11.579	4.0091	762
Intestin grêle	39.203	3.9208	118
Foie (13)	9.274	4.2828	361
Rate (13)	591	3.9307	46
Poumc	11.959	3.6512	193
Rein (13)	657	4.4096	21
Muscle	7.337	3.7285	52
Intestin grêle (13)	1.106	3.8356	121
Foie (13)	25.416	4.3298	927
Rate (13)	18.784	4.1328	921
Poumon	19.589	3.6692	244
Rein (13)	10.182	4.4676	313
Muscle (13)	4.412	3.9419	338
Intestin grêle (13) ..	7.716	4.1978	342

Soit pour la série une moyenne de :
Foie : 443 C.P.M. mmgr.
Rate : 743 C.P.M. mmgr.
Poumon : 188 C.P.M. mmgr.
Rein : 138 C.P.M. mmgr.
Muscle : 384 C.P.M. mmgr.
Intestin grêle : 193 C.P.M. mmgr.

Interprétation des résultats :

1° Les moyennes d'activité établies pour chaque organe montrent que le foie et la rate sont plus actifs que dans le cas des injections de l'Au 198 par voie intra-cardiaque.

Le poumon capte moins de colloïde que dans les précédentes expériences..

L'intestin grêle fait preuve d'une activité appréciable,

son activité étant égale ou supérieure à celles du foie et de la rate.

Les organes témoins, muscle et rein, présentent une certaine activité, alors que dans les expériences précédentes, cette activité était négligeable.

2° L'action de l'histamine ne se fait pas sentir pour le foie. La rate réagit en augmentant son pouvoir athrocytaire. Le poumon, après avoir fortement augmenté son activité colloïdopexique, est insensible à l'histamine deux heures après l'injection de cette substance.

L'intestin, le rein et le muscle sont indifférents à l'histamine.

3° Il semble que la diffusion du colloïde radio-actif soit moins régulière et moins satisfaisante que dans le cas des injections de l'Au par voie intra-cardiaque. L'or semble rester dans la cavité péritonéale, où il est surtout capté par le foie et la rate, l'intestin grêle.

Les organes témoins comme le rein et le muscle montrent une certaine activité dûe à leur proximité du lieu d'injection. Cette activité doit être dûe à une certaine quantité d'Au radio actif n'ayant pas été athrocyté et baignant ces organes.

Il semble préférable de choisir comme voie d'introduction de la substance radio active, la voie sanguine, entraînant le colloïde dans le torrent circulatoire. La voie intra-cardiaque nous ayant donné des résultats constants, peut être préconisée.

CHAPITRE V

ETUDE QUALITATIVE DE L'ATHROCYTOSE DE L'AU 198 PAR LES AUTO-HISTOGRAPHIES

L'auto-histographie (ou radio autographie) est basée sur le principe de l'impression d'une plaque sensible par les radiations émises par les éléments radio actifs. C'est un véritable « autographe » laisse par la coupe.

Cette technique est employée pour localiser les éléments radio actifs dans les coupes de tissus. Son défaut est de ne pas révéler la distribution de l'isotope dans les structures fines. Toutefois, elle permet de suivre une très petite quantité d'un élément introduit dans l'organisme.

De très nombreuses techniques ont été employées pour réaliser dans les meilleures conditions ces auto-radiographies; [D. Glick (1949), Hamilton (1940), Simmel, Patrick et Fitzgerarld (1951), R. Bogoroch (1951), Holt et Shield Warren (1950)].

Nous avons employé à titre indicatif la méthode auto-histographique pour contrôler la localisation de l'Au 198 dans le foie, la rate et le poumon. Nous exposerons brièvement notre méthode :

— Pièces fixées au formol à 10 % pendant deux jours, coupées au microtome à congélation et collées sur lames préparées.

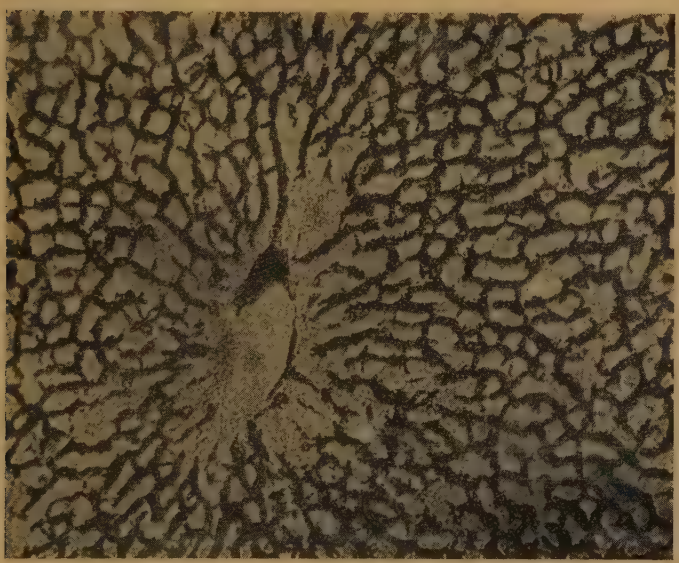
— La couche d'émulsion sensible est fournie par les plaques spéciales Kodack au gélatino-bromure d'argent. Cette émulsion sensible est découpée en chambre noire en bandes égales.

— Les lames porte objets sont garnies de ces bandes sensibles. Toutes ces opérations se déroulent dans l'eau.

Les portes objets ainsi garnis sont mis à sécher en chambre noire et laissés en exposition dix jours.

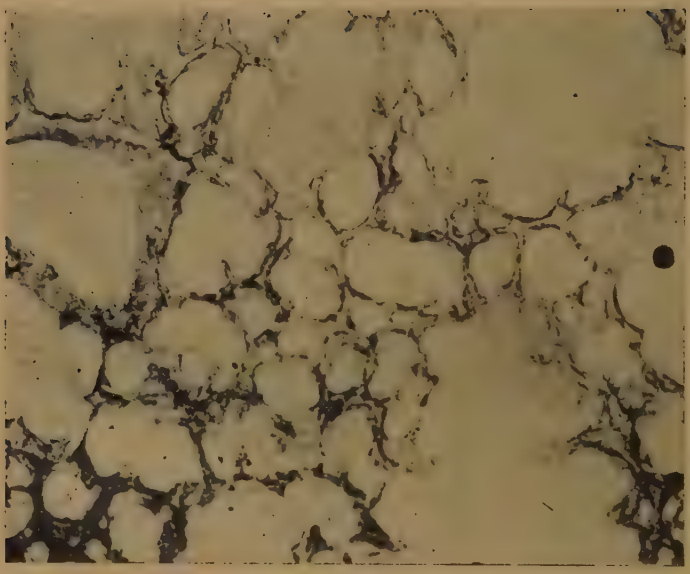
— Développement du film impressionné, photographie sur plaques du négatif et tirage.

Au cours de nos expériences, nous avons réalisé les auto-histographies suivantes :



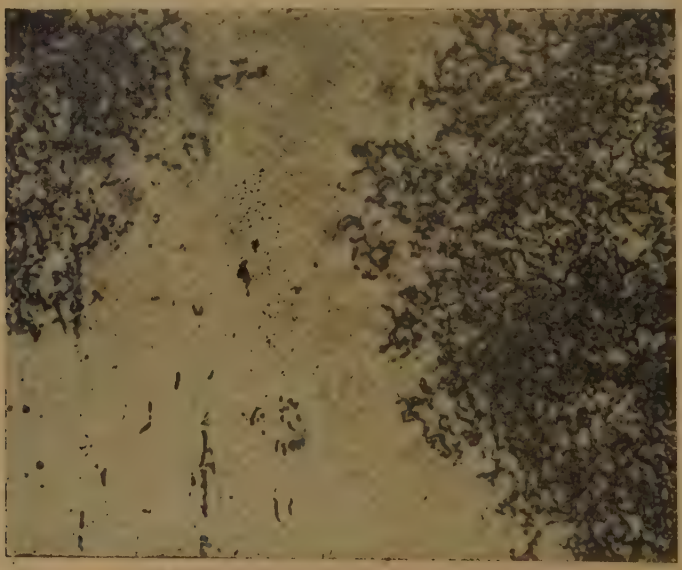
CLICHÉ 1. — *Auto-histographie d'une coupe de foie normal*

L'Au 198 *est athrocyté par les capillaires sanguins rayonnant autour d'une veine centro-lobulaire. L'histographie montre la richesse du pouvoir colloïdopexique du foie ; la structure histologique macroscopique se dessine nettement, sans que les structures cellulaires puissent être décelées.*



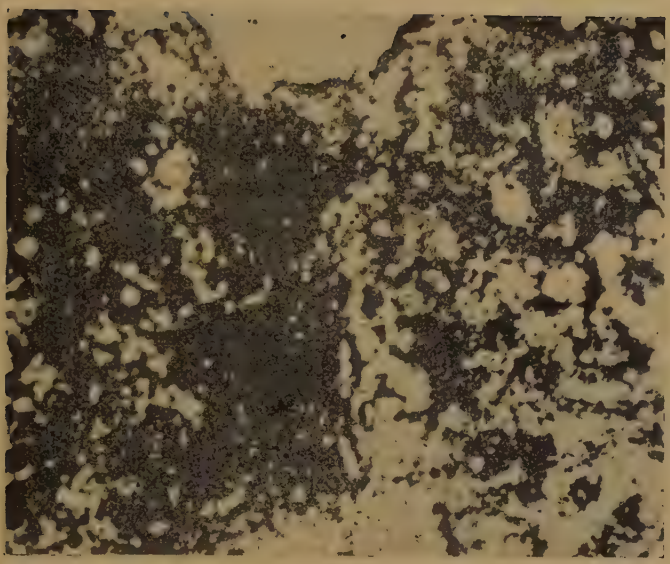
CLICHÉ 2. — *Auto-histographie d'une coupe de poumon normal*

On note sur ce cliché une localisation importante du colloïde radioactif injecté dans le parenchyme pulmonaire. (Probablement dans les petites cellules à poussières).



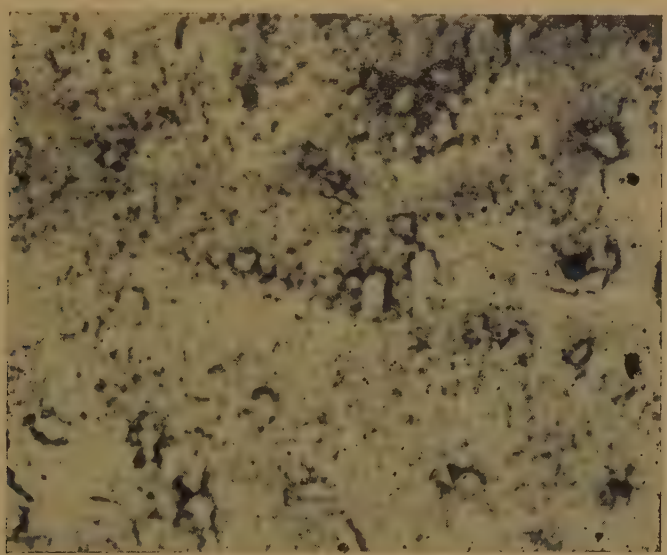
CLICHÉ 3. — *Auto-histographie d'une coupe de rate normale*

L'Au 198 est athrocyte par les cellules des endothelium des sinusoïdes de la pulpe roug.



CLICHÉ 4. — *Auto-histographie d'une coupe de rate après traitement à l'histamine*

La stimulation du pouvoir athrocytaire de la rate par l'histamine, se traduit par une accumulation plus importante de la substance colloïdale dans les sinus de la pulpe rouge et dans les réticulum fibrillaires.



CLICHÉ 5. — *Auto-histographie d'une coupe de rate après traitement aux anti-histaminiques* (Multergan)

Diminution de l'intensité de l'athrocytose. L'Au 198, *est très dispersé, certains territoires spléniques (habituellement actifs) n'ont pas impressionné l'émulsion sensible. L'architecture histologique est pratiquement impossible à reconstituer.*

CONCLUSIONS

Notre étude de l'exploration de l'activité histiocytaire au Système Réticulo Endothélial nous a conduit à faire le tour de l'historique de la question, à faire la description morphologique et topographique des cellules composant « cette trame tissée en proportions inégales à travers nos organes » (MERKLEN), à envisager quelques aspects physiologiques de ce système, particulièrement son activité athrocytaire, et les différents moyens d'explorations utilisés jusqu'alors.

Devant l'imperfection des méthodes histologiques classiques, pourtant riches de résultats, nous avons souligné les avantages que présente l'exploration du Système Réticulo Endothélial par les métaux colloïdaux radio-actifs particulièrement par l'Au 198 radio-isotope.

Notre étude a parté sur l'animal témoin et sur l'activité histiocytaire des organes types de son Système réticulo-endothélial, le foie, la rate et les poumons, activité traduite par la fonction colloïdo-pexique de ces organes. Notre expérimentation nous a conduit à étudier l'activation de cette fonction par l'histamine, la cortisone et la gravidité, et sa mise au repos par les anti-histaminiques et l'hibernation.

Nos résultats nous ont permis de faire les constatations suivantes :

1° Dans la hiérarchie des organes du S.R.E., le foie reste de loin l'organe majeu, suivi par la rate et le poumon. Nous avons confirmé le haut pouvoir colloïdo-pexique de ce dernier, le classant sans conteste parmi les organes principaux du S.R.E.

2° Les courbes établies montrent que la radio-activité des organes du S.R.E., reflètant la valeur quantitative de leur athrocytose, semblent suivre une série « d'ondes d'absorption », traduisant un bocage relatif du Système suivi

de reprises de son activité. Les points culminants de ces ondes se situent 3 et 14 heures après l'injection du colloïde.

3° L'histamine a une action rapide mais éphémère sur le foie et la rate alors qu'elle donne au poumon une augmentation nette eu durable de son pouvoir colloïdopexique.

4° Les anti-histaminiques ont une action très diverse suivant le corps de synthèse employé (Phénergan-Multergan).

Le Phénergan n'agit pas sur la moyenne d'activité du foie et du poumon, mais l'examen des courbes met en évidence des « ondes d'absorption » dont les pentes sont beaucoup plus brutales que chez le témoin. La rate, par contre, semble électivement affectée par cet anti-histaminique, la courbe traduisant son activité atteignant par deux fois (1 h. et 6 h. après l'injection du colloïde) des valeurs presque nulles.

Le Multergan agit plus nettement que le Phénergan sur les trois organes, la valeur de leur colloïdopexie étant constamment diminuée par rapport aux témoins.

5° La gestation agit sur le Système Réticulo Endothélial d'une façon différente suivant les organes considérés. Il semble que le pouvoir athrocytaire hépatique soit augmenté et celui du poumon diminué.

Le fœtus est idemme de toute activité.

6° L'hibernation provoque un ralentissement net de l'athrocytose, tant que les animaux sont soumis à l'action du froid. La reprise de l'activité est très lente et en général on note un affaiblissement du pouvoir de colloïdopexie des organes du S.R.E.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
G. MAYER

Vu et permis d'imprimer :
BORDEAUX, le 9 Décembre 1953
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrea (J.). — Histiocytic elements, basic of R.E.S. 1948. *Arg. Univ. Bahia Fac. med.* 3, p. 65-70.
2. — Mesenchymal histiocytie system. Id. T. 3, p. 29-44.
3. Argaud. — Le S.R.E. dans l'appareil respiratoire, 1927. N° 10 bis, p. 315.
4. Aschoff. — Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenben organ 1925. *Springer Berlin.*
5. Aschoff et Kiyono. — Zur Frage der grossen Mononuklearen. 1913. *Folia Hœmatologica*, T. 15, p. 149.
6. — Uber Makrophagen. 1913. *Folia Hœmatol*, T. 15 p. 149-193.
7. Aschoff (L.). — Das Reticulo endathelial System. 1924. *Engebn. D. inn. Med. un Kinderkil.* T. 26, p. 1.
8. — Das Reticuloendathelial System u. seine besichungen zur Gallenfarbstoffbildung. 1922. *Munchen Med. Woschensch.* T. 69, p. 1352.
9. Bacq (Z.M.) et Chevremont. — Mise en évidence de la choline dans un liquide provoquant la transformation histiocytaire dans les cultures de muscles squelettiques. 1944. *C.R. Soc. Biol. Paris*, T. 138, p. 888.
10. Baker (B.L.) and Whitaker (W.L.) — 1950, *Endocrinology*, T. 46, p. 544.
11. Barrow (J.), Tullis (J.L.) and Chambers (F.W.). — Effect of X-Rays and anti-histaminic drogues on the RES measured by radioactive colloïdal gold. 1952. *Amer. J. of. Physiol.*, T. 64 (mars).
12. Bellanger et Leblond. — A method for looating radioative elements in tissues of rodents by covering histological sections with a photographic emulsion. 1949. *Endocrinology*. T. 39, I.
13. Bogoroch (R.). — Detection of radio elements in histological slides by stripcoating method. *Stains Technology*, 1951, T. 26.

14. Bosco (I.). — Technic for exploration of RES as proposed by Tommasi. 1942. *Med. Speriment. Archiv. Ital.* 10, p. 113-124.

15. Carbini (R.). — El Sistème Réticulo-Endotéliale. 1940. *Anales I.M. de O.*, p. 16-22.

16. Cannon, Baer, Sullivan and Webster. — Influence of the blokade of RES on formation of antibodies. 1929. *Journal of Immun.*, T. 17, p. 441.

17. Capocaccia et Frede. — Les limites histio-physiologiques du S.R. histiocytaire. 1934. *Annales de Médecine* (décembre).

18. Carrel (A.) et Ebeling. — Pure culture of large mononuclear leucocytes. *J. of Exper. Méd.* 1922., T. 36, p. 365.

19. Cazal. — Les réticulopathies et le S.R.E. 1942. I vol. Vigot Frères, Impr. Paris.

20. Chevallier (P.). — Sur le système prétendu réticulo-endothélial. 1947. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, T. 33, p. 2662-2666 (Nov.)

21. Chevremont (M.). — Les éléments du muscle squelettique cultivé in vitro, leur transformation en histiocytes. 1939. *C.R. Sbc. Biol. Paris.* T. 132 ,p. 487.

22. — Leur transformation en Macrophages. 1940. *Arch. Biol. Liège-Paris*, T. 51, p. 313.

23. — Recherches sur l'origine, la distribution, les caractères cytologiques et les propriétés biologiques des histiocytes et des macrophages par la méthode de la culture des tissus. 1942. *Archives de Biologie. Paris.* T. 53, p. 281.

24. — Transformation expérimentale en macrophages de cellules du type fibrocytaire cultivés in vitro. 1943. *Acto. Biol. Belgica*, T. 3., p. 37 et p. 60

25. — Recherches sur la production expérimentale de la transformation histiocytaire dans les cultures in vitro. 1943. *Arch. Biol. Paris*, T. 54, p. 377,

26. — Recherches sur le déterminisme de la transformation histiocytaire dans les cultures in vitro des muscles squelettiques. 1944. *C.R. Soc. Biol.*, T. 138, p. 884. — 1945. *C.R. Soc. Biol.*, T. 139, p. 48.

27. — The determinism of the formation of histiocytary cells. 1947. *J. of Morphology*. T. 67, p. 139.

28. — Le déterminisme de la transformation histiocytaire. *Communication au 7e Congrès de Cytologie Expérimentale. Stockholm.*

29. — Recherches sur le déterminisme de la transformation histiocytaire. 1945. *Acta Anatomica*. T. 1. p. 95.

30. — Le Système réticulo-endothélial ou système histiocytaire. 1948. *Biol. Rev.* V. 23, p. 267-195.

31. Coste (Fl.), Basset (G.) et Delannoy (A.). — Sur l'effet anti-inflammatoire de la cortisone. 1941. *C.R. Soc. Biol.*, T. 112, p. 89.

32. Courmont (P.) et Deries (G.). — Action antibiotique in vitro du 3.277 R.P. sur le B.K. 1951. *C.R. Soc. Biol.*, 145-335, 338.

33. Damade (R.). — Le S.R.E. *Journal de Méd. de Bordeaux.* 1935. T. 20-30, p. 477-482 et 502-511.

34. Du Bois. — Physiologie et Physiopathologie du S.R.E. 1 vol., Masson éd., Paris 1934.

35. — Physiologie du S.R.E. 1938. *Biol. Méd.*

36. Fitzgerald, Simmel. — Staining of radio autographes with metanil yellow and Iron hematoxylin. 1951. *Stains Technology*, Vol. 26.

37. Fischer (A.). — Unwandlung von Fibroblasten zu Makrophage in vitro 1928 *Arch. exper. Zellforsch.* T. 6, p. 253. — 1926. *Harvey Lect.* 1926, p. 77.

38. Fluhmann (C.E.). — *Amer. J. Obst. and Gyn.* 1928, 15-783. — 1932, 24-654.

39. Gabrielli, Elemer (R.) — Effect of antihistaminic on the RES; Investigation of reticuloendathelial Function with the aid of radio active Chromium phospate. 1951. *Nature.* Vol. 168. p. 467.

40. — The velocity at wich Radioactive colloids disappear from the blood. Studes on the function of the RES. 1951. *Acta Physiol. Sandinavica.* Vol. 23, p. 283-290.

41. — The distribution of radioactive chromium phosphate in Tissues of rodens follow ng intraveinous injection. 1952. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.* Vol. XXXI, Fasc. 2, p. 195-204.

42. Gabrielli Elemer (R.). and Hjalmar Holmgren. — Studies in the blokade of the RES. *Acta Pathol. et M.-crobiol. Scandin.* 1952. V. XXXI, Fasc. 2, p. 205-211.

43. Gamill (J.C.), Brownell, Wheeler and Hahn. — Distribution of radioactive silver colloïds in tissues of rodents following injections by various routes. 1950. *Proc. soc. biol. med.* T. 74, 4.

44. Glick (D.). — Radioautography. 1949. *Technic of histo and cyto chemistery.* I vol. *Inter-Sciences Pulish.. N.Y. (U.S.A.)*

45. Graal (A.). — Contribution à l'étude du bocage du S.R E. par l'amidon. 1937. *Bull. soc. Path. exot.* T. 30.

46. Halpern (B.N.), Biozzi (G.)., Mène (G.), et Benacerraf (B.). — Etude quantitative de l'activité granulopexique du S.R.E. par l'injection intra-veineuse d'encre de Chine dans les différentes espèces animales. 1951. *Annales de l'Institut Pasteur.* T. 80, 6, p. 582-604.

47. — Etude de l'activité granulopexique du S.R.E. chez la souris. 1950. *C.R. Soc. Biol. Paris,* Avril. p. 10, p. 671-675 et 232-234.

48. — Action remarquable du Phénergan (3.277 R. P.) sur la perméabilité des petits vaisseaux et leur granulopexie. 1950. *C.R. Soc. Biol. Paris,* Avril. p. 503-504.

49. — Blocage du S.R.E. 1950. *C.R. Soc. Biol. Paris.* T. 144, p. 234-237.

50. — Influence du refroidissement sur l'activité granulopexique du S.R.E. 1951. *C.R. Soc. Biol. Paris.* T. 145, N° 7-8. avril, p. 503-504.

51. Hamilton. — Applications of radioactive tracers to biology and medecine. 1951. *J. of Applied Physics.* T. 12, 6.

52. Holt (M.W.). and Shields Warren. — Autoradiographic method for detailed localization of radioactive isotope tissues without isotope less. 1950. *Proc. Soc. Biol. med.* T .74, 4. Avril.

53. Huguenard (P.) et Mundeleer (P.). — Hibernation artificielle. 1950. *Bruxelles Médical.* N° 2, p. 69-81.

54. Huguenard (P.). — Hibernation artificielle. Précisions pratiques nouvelles et derniers résultats. 1951. *Acta Anaest. Belg.,* 2-30; 48.

55. — Essai d'anesthésie générale sans anesthésique. 1951. *Anest. Analg.,* 8-5, 53.

56. Jaffre (R.H.). — The S.R.E. 1938. *Hand Book of Hematology.* T. XV. *Hœber. N.Y. (U.S.A.)*

57. Jancso (Miklos). — L'histamine activateur physiologique du S.R.E. 1947. *Nature.* T. 160, p. 227-228.

58. Kodak (Etablissements). — Référence pour l'emploi des plaques pour auto-radiographies.

59. Leites et Riabow. — 1929, *Virchows Arch,* 273-116.

60. Lison (L.) and Smulders (J.). — Discraminating « Athrocytes » in RES. 1949. *Nature.* T. 262, p. 65-66.

61. Maximov (A.). — Les relations des cellules sanguines avec le tissu conjonctif et l'endothélium. 1927. *Annales d'anatomie Path.*

62. — The macrophages and histiocytes in « special cytology ». 1928. *E.V. Cowdry,* 1re édition P. Hœbler. N.Y. (U.S.A).

63. Merklen. — Le S.R.E. 1928. *Paris médical.*

64. Midy. — Le Conjonctif Histiocytaire. *Thèse Paris* 1934.

65. Mossinger (M.). — 1946, *Bull. Acad. Paris.* 130-487.

66. Nai Chu Th. Koppanyi and O. Soltnitzky. — Discoloration of histamine-painted skin following administration of India ink. *Anatomical Record.* Vol. 101 N° 4, p. 669-670.

67. Nesler. — Le S.R.E. et son comportement dans les maladies infectieuses et parasitaires. *Thèse Alger* 1934.

68. Nicoll (T.). — 1933. *Proc. Roy. Soc. Edin,* 53-220.

69. — — 1935, *Trans. Roy. Soc. Edin,* 58, N° 19.

70. Pittaluga. — Recherches sur le S.R.E. 1936. *Bull. d'Académie de Méd. de Roumanie.* T. 1, p. 185.

71. — Las enformedados del sistemo reticolo endoteliale. 1935, 1 vol. Edicion Espasa Galpe. Madrid.

72. Paglayen. — Behaviour of reticular tissue in third degree of congelation. 1950. *Arch. Ital. di Anat. e Istolog. Patolog.* T. 23, 3, p. 214-224.

73. Policard. — Sur quelques points du processus de phagocytose par la cellule alvéolaire du poumon. 1950. *Bull. d'Histo. appliquée.* T. 27, 3.

74. Poumailloux. — Le S.R.E. 1938. Ed. *Expansion scientifique française. Paris,* p. 88.

75. Ragan (Ch.), Howes, Plotz, Meyer, Blunt. — Effect of cortisone on production of granulation tissue in rabbit. 1949. *Proc. soc. biol. med.* Vol. 72, 3. p. 718-721.

76. Ranvier. — Des Clasmatocytes. 1890. *Compte-rendu de l'Académie des Sciences de Paris,* p. 110-165.

77. Renaut (J.). — Les cellules connectives rhagiocrines. 1907. *Arch. d'Anato. microsc.* T. 9, p. 485.

79. Rio Hortega et Jimenez de Asua. — Sobre la fagocitosis en los tumores y en otros processos patologicos. 1931. *Arch. de cardiologia y hematologia.* Vol. 2, 5.

79. Serre (H.) et Cazal (P.). — Valeur de quelques méthodes d'exploration fonctionnelles du S.R.E. Etude expérimentale et clinique. 1932 *Montpellier Médical,* N° 2,, avril 1942.

80. Seneque (J.), Roux (M.) et Huguenard (P.). — Essai d'anesthésie sans anesthésique; anesthésie par popotentialisation et hibernation artificielle. 1951. *Mémoire Académie de Chirurgie,* 77-613, 619.

81. Smulders (J.). et Lison (L.). — Action des anti-histaminiques de synthèse sur le S.R.E. de la grenouille. 1951. *C.R. Soc. Biol. Paris*, T. 145, 1-2, p. 154-156.

82. Smulders (J.). — Recherches sur l'athrocytose discriminante dans le S.R.E. Etude qualitative de quantitative. 1951. *Archives de Biologie. Bruxelles*.

83. Spadlfina (L.). — Intorno al problema denc transformazioni dei fibroblasti in macrofagi. Riserche sperimentale. 1938. *Z. Zellforsch.* T. 18, p. 193.

84. Spain, Molomut et Haber. — Biological studies on cortisone. 1950. *Sciences*, 112, 2908, p. 357-359.

85. Tabenhaus (M.), Amromin (G.D.). — Influence of steroid hormones on granulation tissues. 1949. *Endocrinology*. Vol. 44, 4, p. 359-367.

86. Thomas (J.A.) — Aspect Physiologique de la transformation expérimentale in vitro des cellules en histiocytes.

87. Thomas (A.). — Conception du système réticulo histiocytaire. La régulation de l'état histiocytaire et la spécificité cellulaire. 1949. *Revue d'Hématologie*. T. 4, 4.

88. Tompkins (E.H.). — Reactions of the reticuloendothelial cells to subcutaneous injections of cholesterol. 1946. *Arch. path.*, T. 42, p. 299.

89. Vernet (M.). — De l'interprétation du Syndrôme de Selye dit « d'adaptation » et de la méthode de Laborit dite « d'hibernation artificielle ». 1952. *Presse Médicale*, 60-309.

ADDITIF

Bouffard. — Injection des couleurs de benzidine aux animaux normaux, étude expérimentale et histologique. 1906. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. T. 20, p. 539.

Goldmann. — On a new method of examining normal and diseased tissues by means of intra-vitam staining. 1912. *Proc. of the Roy. Soc. Biol.*, 85. p. 146.

KIYONO. — Zur Frage der Histiocytären Blutzellen. 1914. *Folio Hoematol. Bd.*, 18, S. 149.

KUPFFER. — Sternzellen d. Saügetieileher. 1899. *Arch. f. Mikr. Anat.* 54.

GOLDMANN. — Der Verdauungsvorgang in Lichte der vitalen Färbung. 1913. *Verhandl. d. Kongr. f. innere Medezin.* 30.

METCHNIKOFF. — De l'immunité dans les maladies infectieuses. 1901. *Paris.*

VON MOLLENDORF. — Uber das Zellnetz im locken Bindergewebe und seine Stellung zum « Retikulo-endothelialen Stoffwecheslsystem ». 1926. *Münchener Med. Woch.* T. LXXIII, p. 3-7.

RENAUT ET DUBREUIL. — Les cellules connectives rhagiocrines possèdent un intense pouvoir phagocytaire. 1906. *C.R. Soc. Biol.*, T. 9, p. 126.

RIBBERT. — Die Abscheidung Intravenös injizierten Gelösten Karmins in den Geweben. 1904. *Zeitsch. f. Alg. Physiol.*, 5.

SIEGMUND. — Speicherung durch Reticulo-endothelien celluläre Reaktion und Immunität. 1922. *Klin Wochenschr.* N° 52, S. 2566.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 13

Chapitre I 15

Le Système Hystiocytaire normal 15

Historique 15

Histo-Physiologie 17

— Les cellules du Système histiocytaire 17

— Situation géographique de ces cellules 19

— L'activité physiologique du Système hystiocytaire . . 23

— Le problème du blocage 23

— Les méthodes d'exploration 24

Étude expérimentale 27

— Technique 27

— Le rat témoin 29

— Interprétation des résultats 39

— Disparition du colloïde du sang 44

Chapitre II 45

Activation de la Fonction Histiocytaire du S.R.E. - Les facteurs d'activation 45

— A) L'histamine 45

— B) La cortisone 45

— C) La gestation 45

Chapitre III 63

Mise au repos de la fonction histiocytaire 63

— A) Les anti-histaminiques 63

1°) Le Phénergan 64

2°) Le Multergan 68

— B) L'Hibernation artificielle 72

Disparition du colloïde du sang au cours de l'hibernation 78

Chapitre IV 81

Introduction de la substance colloïdale par voie péritonéale 81

Chapitre V 88

Étude qualitative de l'athrocytose de l'Au 198 par les auto-histographies 88

Conclusions 93

Bibliographie 95